

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1967

T H E S E

pour le

T° 1001

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Gérard PAUMIER

né le 16 février 1939

à ROUEN (Seine-Maritime)

Présentée et soutenue publiquement le

1967.

HYPERPARATHYROIDISME ASSOCIE

A UNE MALADIE DE PAGET

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

Président : M. S. DE SEZE, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549028_0005

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

Année 1967

T H E S E

N° .

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Gérard PAUMIER

né le 16 février 1939

à ROUEN (Seine-Maritime)

Présentée et soutenue publiquement le

1967.

HYPERPARATHYROIDISME ASSOCIE

A UNE MALADIE DE PAGET

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

Président : M. S. DE SEZE, Professeur

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.) CATHALA (J.)
 CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART
 d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.),
 LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.),
 MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR-VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.),
 PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), RICHTER (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.),
 TANON (L.), VERNE (J.).

D O Y E N Georges BROUET
 1er assesseur Daniel BARGETON
 2ème assesseur Jean GOSSET

I - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	N.
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
" "	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
" "	DOGNON (A.)
" "	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
" "	KUSS (R.)
" "	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N.
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
" "	BRICAIRE (H.)
" "	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N.

MM.

Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
"	LEVY (Melle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
"	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	(DESGREZ (P.)
" "	(DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale	(LOEPER (J.)
" "	(RICHET (G.)
Physiologie	(DEJOURS (P.)
"	(SCHERRER (J.)
Physique médicale	(KELLERSHOHN (L.)
" "	(GOUGEROT (L.)
" "	(ROUCAYROL
" "	(TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
" " (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
" " (Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L.
" "	N.
" " (Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales . (Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
" " (Saint-Antoine	GOSSET (J.)
" " (Salpêtrière	SICARD (A.)
" " (Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE
" " " " (Foch)	PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAR (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
(Bicêtre)	DEPARIS (M.)
(Broussais)	MILLIEZ (P.)
(Cochin)	BROUET (G.)
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu
(Lariboisière)	BARIETY (M.)
(Pitié)	SEZE (S. de)
(Saint-Antoine)	DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine)	KOURILSKY (R.)
(Saint-Antoine)	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANCON L.
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
(Baudelocque)	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	(Saint-Antoine)
(Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
" " (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	NICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R. Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
" " (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
" " (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
" " (Pitié)	RAMBERT (P.)
" " (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

MM.

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	(ANDRE (R.)
	(BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	(AZERAD (E.)
	(BOUR (H.)
	(GROSSIORD (A.)
Médecine	(LAMBLING (A.)
	(LAUNAY (Cl.)
	(PAYET (M.)
	(PERRAULT (M.)
	(SIGUIER (F.)
	(WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-rhino-laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	(POLONOVSKI (Cl.)
	(ROYER (P.)
Pneumo-Ptisiologie	(KREIS (B.)
	(MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.		MM.	
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Hématologie	BILSKI-PASQUIER G.
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Physique médicale	(COURSAGET (J.)
Biochimie médicale	(CARTIER (P.)		(GREMY (F.)
	(GONNARD (P.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
		Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III - PROFESSEURS DETACHES

DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) _{p.s.ch.}
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) _{pr.s.ch.}

IV - PROFESSEUR ASSOCIE

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)
---	---------------

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Melle CHAINTEUIL (G.), M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque.)	
Conservateur du Musée d'Histoire de la)	M. le Docteur HAHN (A.)
Médecine	)
Conservateurs	) Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.)
	) LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	) Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)
	) Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.),
	) Dr SCHILLER (J.)

Je dédie cette thèse

A MON PERE,

Ravi trop tôt à l'affection des siens.

Il reste pour moi le plus bel exemple
de loyauté et de droiture.

A MA MERE,

En témoignage de ma plus grande admiration
pour son énergie et ses sacrifices quotidiens.

Avec ma gratitude et toute ma dévotion filiale.

A MES BEAUX-PARENTS,

Qui m'ont accueilli comme un fils.

Avec ma profonde reconnaissance pour leur aide précieuse
et ma plus tendre affection.

A MA FEMME,

Tout au long de mes études, elle a été la compagne courageuse
dont l'amour et la compréhension m'ont soutenu.

Qu'elle trouve ici le résultat d'un effort souvent commun.

A Mademoiselle M. HERVIEU,

Modeste témoignage de son dévouement sans limite .

Avec ma très profonde affection.

A MES ENFANTS,

Avec toute ma tendresse.

A mes frères et soeurs,

A tous les miens, parents et amis,

Et à tous mes Maîtres de l'Institution Join-Lambert de ROUEN,

Pour leur dévouement et leur précieux enseignement.

A mon Président de Thèse,

Monsieur le Professeur S. DE SEME
Professeur titulaire de la Chaire de Rhumatologie
à LARIBOISIERE
Officier de la Légion d'Honneur
Membre de l'Académie de Médecine de Paris

En respectueux hommage pour le grand honneur
qu'il nous fait de bien vouloir présider
le Jury de cette Thèse.

A Monsieur le Professeur J. A. LIEVRE

Professeur agrégé de Rhumatologie
au Collège de médecine des Hôpitaux de PARIS

Dont les renseignements précis qu'il nous a fourni
ont permis d'élaborer ce travail.

Qu'il veuille trouver ici l'expression
de ma profonde reconnaissance.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur DESHAYES
Professeur Agrégé de Rhumatologie

Qui nous a inspiré ce travail et guidé
de ses conseils.

Sa personnalité attachante et l'amitié bienveillante
qu'il nous témoigne sont pour nous
un encouragement constant.

Qu'il trouve ici un témoignage bien modeste
de notre gratitude.

A mes Maîtres de l'Externat de ROUEN,
et plus particulièrement

A Monsieur le Docteur BERTRAND
BILLARD - DUCHESNE
DELAPORTE
JOUANNEAU
JOUANNOT
MORERE
RENAULT
STEWART
VAUDOUR

Qui m'ont accueilli dans leur service
et m'ont dispensé leur enseignement.
En témoignage de toute ma reconnaissance.

I N T R O D U C T I O N

A la conception uniciste qui faisait de l'ostéïte fibro-kystique de RECKLINGHAUSEN et de l'ostéïte déformante de PAGET une seule et même maladie (9), s'est opposée vers 1925 la théorie dualiste qui les séparait nettement en deux entités distinctes (11 - 117).

Défendue par les auteurs allemands, cette doctrine s'imposa par la suite, et en France, J. A. LIEVRE (67) soulignant en effet que "les apparences morphologiques ne pouvaient être considérées comme la base d'une séparation valable entre les processus morbides" se faisait également le défenseur de cette opinion.

Plus tard les rapports entre les deux maladies furent longtemps débattus.

Après KIENBOCK, puis ROSEN qui soutenaient qu'une tumeur parathyroïdienne pouvait se développer secondairement à une maladie de PAGET (54 - 110) ALBRIGHT et REIFENSTEIN pensaient à l'inverse que l'hyperparathyroïdisme prédisposait au développement de l'ostéïte déformante (2-3). Pour BALLIN, cette dernière affection n'était qu'une forme clinique de l'ostéïte fibreuse (7).

Une opinion plus nuancée et confirmée par la suite était émise par ZIMMERMAN et BERBLINGER qui montraient que l'hyperparathyroïdisme en voie de guérison pouvait simuler les aspects densifiants bien connus de l'ostéïte déformante (128 - 12).

A l'heure actuelle, on peut être encore amené à discuter de

tels aspects radiologiques aux frontières des deux maladies, mais les dosages biologiques - clearance du phosphore, épreuve au Ca marqué - apportent une aide considérable au praticien et facilite son diagnostic.

En outre, les cas d'association des deux maladies sont possibles, et plusieurs observations indiscutables font état de l'ablation d'adénomes parathyroïdiens chez des sujets atteints de maladie de PAGET authentique.

C'est à l'étude de cette association que nous nous sommes attachés, à l'occasion d'une observation dont la séméiologie clinique était extrêmement fruste et dont le diagnostic fut porté seulement sur les données biologiques. La parathyroïdectomie, en corrigeant ces anomalies, obtint la guérison de l'hyperparathyroïdisme sans rien changer aux aspects radiologiques, d'ailleurs latents, de la maladie de PAGET.

P L A N

I - RAPPEL HISTORIQUE

II - OBSERVATION PERSONNELLE

III - OBSERVATIONS de la LITTERATURE

IV - DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES

- Interprétation radiologique

a) Image Pagétique

b) Image Pagétoïde

c) Pathogénie

- Valeur de la Clinique

- Examens biologiques

1 - La Calcémie

2 - La Phosphorémie

3 - La Calciurie

4 - La Phosphaturie

5 - Les Phosphatases alcalines

6 - autres épreuves : test au Phytate
test au Calciférol
épreuve de surcharge calcique
test à la Cortisone

7 - clearance et réabsorption tubulaire du P.

8 - la Magnésémie

9 - la Citrémie

10 - évaluation du métabolisme de l'os, de l'intestin
et du rein

11 - la Scintigraphie

V - CONCLUSIONS

VI - BIBLIOGRAPHIE

P R E M I E R C H A P I T R E

=====

R A P P E L H I S T O R I Q U E

d e l ' H Y P E R P A R A T H Y R O I D I S M E

RAPPEL HISTORIQUE de l'HYPERPARATHYROIDISME

Maladie très anciennement décrite puisque MORAND, dès 1752, relatait une observation qui reste célèbre et appartient très probablement à l'affection qui nous occupe.

Toutefois, pendant de nombreuses décennies, avec LOBSTEIN et autres, elle devait être confondue avec toutes les affections ayant pour caractères essentiels dominants une fragilité et un ramollissement de tous les os, et que DUNCAN avait groupées sous le nom d'ostéomalacie.

PAGET en 1877 décrit une inflammation chronique des os, survenant dans la seconde moitié de la vie, qui affecte habituellement plusieurs os et leur confère un aspect assez caractéristique, notamment une incurvation et un certain épaississement. Les fractures y sont rares. Des observations d'ostéose parathyroïdienne sont englobées dans ses descriptions.

Quinze ans plus tard, en 1891, RECKLINGHAUSEN faisait le point sur les grandes affections osseuses (105). Il les divise en 3 chapitres : ostéite fibreuse ou déformante, ramollissements prononcés du squelette, métastases des cancers prostatiques. Des observations vraisemblables d'hyperparathyroïdisme sont maintenant reconnues dans les deux premiers chapitres.

Ainsi, comme LIEVRE (67), on peut dire "qu'avant PAGET, on ne connaissait guère que l'ostéomalacie, qu'après lui, on connaît deux grandes ostéopathies diffuses : l'ostéomalacie et l'ostéite déformante de PAGET. La maladie qui nous occupe est confondue alors, tantôt avec l'ostéomalacie, tantôt avec l'ostéite déformante de PAGET, et cette dernière conception est celle de RECKLINGHAUSEN".

Au cours d'une autopsie d'un homme de 51 ans, décédé d'une ostéite fibreuse généralisée, ASKANASY, en 1904, découvre un adénome au niveau du cou dont il ne reconnaît pas la nature parathyroïdienne (6).

Dans les vingt années suivantes, de nombreux travaux établissaient un lien entre l'ostéite fibreuse et les parathyroïdes, mais il est dévolu à celles-ci un rôle d'hypertrophie de travail. Aussi, l'atteinte parathyroïdienne est-elle considérée alors comme secondaire aux lésions osseuses.

MANDL, en 1926 (81), exploitant ces travaux, injecte des extraits parathyroïdiens à un sujet atteint d'ostéite fibreuse et constate une aggravation de l'affection. Persuadé que la raison causale de cette maladie osseuse est due à un hyperfonctionnement parathyroïdien, il explore les parathyroïdes et fait l'ablation d'un adénome qui entraîne la guérison du malade.

Par la suite, les succès chirurgicaux se multiplient. L'hyperparathyroïdisme acquiert peu à peu son individualité. La connaissance des perturbations du bilan phosphocalcique et des dégâts organiques qui en résultent élargissent le tableau clinique, l'étape osseuse fait place à l'étape viscérale.

L'un des premiers, LIEVRE, dans sa thèse en 1931 (67), en définit les grands caractères. Cette métamorphose se fait aux dépens des manifestations osseuses qui occupaient autrefois une place de choix dans la fréquence de détermination de ce syndrome, et à l'avantage des lésions viscérales en particulier des lésions rénales et de l'ensemble du tractus urinaire, la fréquence des calculs rénaux, complication commune de l'hyperfonctionnement parathyroïdien primaire, étant reconnue précocément. Telles en témoignent les statistiques de HELLSTROM portant sur 105 cas découverts entre 1930 et 1957 (Tableaux 1 et 2) (43).

PERIODE	Nbre de MALADES		
1930 - 1934	5	19	L'auteur estime que la raison essentielle de la fréquence considérablement augmentée de l'hyperparathyroïdisme dans les 7 dernières années, tient aux investigations minutieuses à la recherche de celui-ci devant toute lithiase rénale.
1935 - 1939	3		
1940 - 1944	8		
1945 - 1949	3		
1950 - 1954	47	86 = 82%	
1955 - 1957	39		

TABLEAU I

NOMBRE de CAS	DIAGNOSTIC FAITS		SYMPTOMES AYANT CONDUIT AU DIAGNOSTIC			
	Service	Autres Hopit.	Calculs rénaux ou Néphrocalcinose	Ostéite fib. généralisée	Autres Symp.	
1 - 30	27	3	14	16	0	
31 - 60	16	14	23	6	1	
61 - 90	12	18	26	3	1	
91 - 105	5	10	12	2	1	

TABLEAU II

Les statistiques d'HELLSTROM portant sur le même contingent de malades, et celles de RIDDICK (108), ELLIS et HOCHSTIM (33) illustrent même que l'hyperparathyroïdisme peut survenir en l'absence de toute lésion osseuse et confirment la prédominance des lésions rénales. (Tableau III).

Certains auteurs expliquent cette orientation de l'hyperparathyroïdisme vers des effets non osseux lorsque la perte importante de Ca dans les urines et dans les feces est compensée par une alimentation riche en calcium (2 - 21 - 68 - 69) ou du fait d'une pluralité hormonale parathyroïdienne. (30)

	RIDDICK	HELLSTROM	ELLIS et HOCHSTIM
Atteinte osseuse seule	2	16	16
Atteinte rénale isolée	10) 66%	69) 84%	27) 71%
Atteinte rénale et osseuse combinée	10 { rénales	19 { rénales	22 { rénales
Asymptomatiques	7	1	4
Troubles psychiques	1		
Nombre de cas.....	30	105	69
	==	==	==

TABLEAU III

Les lésions rénales ne constituent pas cependant l'apanage exclusif des lésions viscérales :

La fréquence des formes gastro-duodénales a été souligné par divers observateurs (112 - 93 - 44) de même que la pancréatite (22). C'est pourquoi SAINT GOAR (112) proposait que l'on considère l'hyperparathyroïdisme comme une maladie osseuse, lithiasique, avec algies abdominales, auxquelles MYEHER, TRIBAUDEAU et FRAME (88) ajoutaient des signes psychiques. BOONSTRA et JACKSON (15) l'amplifient d'un accent d'asthénie. Il faut y ajouter les complications cardiaques et cachectisantes (67) et les formes héréditaires et familiales (35 - 50).

Des statistiques assez complètes ont été faites par de nombreux auteurs (LIEVRE, BLOCH-MICHEL et CAMUS, COPE, BOONSTRA et JACKSON - (74 - 23 - 15) (Tableau 4).

Certains insistent sur la fréquence des formes asymptomatiques (15 - 104 - 36) découvertes par la recherche systématique des taux de calcium et de phosphore sérique devant toute affection non étiquetée. C'est l'étape moderne de diagnostic de l'hyperparathyroïdisme : l'étape biologique. C'est ainsi que BOONSTRA et JACKSON (15)

au cours d'une étude systématique de la calcémie chez tous les malades se présentant en consultation, au cours de 65 mois (26 000 sujets comportant 95% de consultants, 5% d'examens périodiques et très peu d'enfants et de malades obstétricaux), découvrent 67 sujets porteurs de troubles du métabolisme phosphocalcique. Parmi eux, 31 ont un hyperparathyroïdisme, confirmé chirurgicalement pour 26 d'entre eux, les 5 autres ayant refusé l'intervention.

Le tableau IV illustre combien le schéma clinique peut être varié et complexe et permet de faire ressortir deux éléments : l'importance des manifestations osseuses mais surtout rénales dans les hyperparathyroïdismes évolués et l'accent sur l'atteinte de l'état général (asthénie et troubles digestifs en particulier) dans l'hyperparathyroïdisme récent ou évoluant sur un mode peu rapide, presque latent.

TABEAU IV

	LIEVRE		COPE		BOONSTRA
Lithiase rénale	22	66%	130	57%	8
Fatigue, parésie	18		4	2%	15 + 4
Douleurs osseuses	17	51%	63	27%	10
Soif, polyurie	16				
Dyspepsie, constipation	11				
Nausées					6
Tumeurs osseuses	7				
Fractures	7				
Troubles cardio-vasc.	7				
Insuffisance rénale	6				
Anorexie et perte de poids	6				3
Tumeur cervicale	3				4
Néphrocalcinose	2				
Ulçère gastrique	2	6%	19	8%	6
Troubles psychiques	2		2		2
Ostéomalacie	1				
Cachexie primitive	1				
Pancréatite			4	2%	
H. T. A.			3	1%	4
Signes nerveux majeurs (hémiplégie)			3		
Aucun symptôme			2		
Infection urinaire					1

Au total l'hyperfonctionnement parathyroïdien peut réaliser des désordres de nature très diverse. L'association de deux ou plusieurs symptômes réalise les formes les plus typiques. La dominance de l'un d'eux individualise autant de formes cliniques.

DEUXIEME CHAPITRE

=====

OBSERVATION PERSONNELLE

OBSERVATION PERSONNELLE de Mme GALLET

Madame GALLET Louise, ancienne ouvrière de filature, entre pour la première fois, le 30 mars 1965 à l'Hôpital de PETIT QUEVILLY, dans le service du Professeur DESHAYES, pour asthénie et douleurs de l'hypochondre droit. Cette fatigue datant de quelques mois est de début insidieux et d'intensité modérée. Les douleurs de l'hypochondre droit ne s'accompagnent pas d'autres troubles digestifs. Sur le plan général on note un amaigrissement récent modéré et un aspect hypotrophique des membres.

A l'examen on découvre une hépatomégalie de 16 cm, sans circulation collatérale, qui soulève le problème de son étiologie. Enfin la palpation appuyée des membres révèle des douleurs diffuses. Le reste de l'examen physique est normal. L'étiologie biliaire possible retenue au début en raison des douleurs sous costales droites et de l'hépatomégalie conduit à pratiquer, bien que les douleurs aient disparu spontanément en quelques jours, un bilan hépatique biologique complet, une laparoscopie et des clichés des voies biliaires. Mais ce diagnostic est rapidement écarté, tous ces examens revenant normaux à l'exclusion cependant d'un dosage des phosphatases alcalines dont le taux très élevé : 57 U. B. ($N < 13$ avec la technique de KING utilisée) orientait le diagnostic vers une maladie osseuse. Des radiographies de tout le squelette confirment cette hypothèse montrant au niveau du crâne un épaississement de la voûte avec différenciation des tables interne et externe, un aspect pommelé d'ensemble avec une image en cocarde et en outre une convexo-basie. A la percussion, le crâne est tympanique. Au niveau du rachis, on note une structure fine des

vertèbres, avec bords un peu irréguliers, densifications en cadre de certaines d'entre elles comme D 12 et L 3, un effondrement de D 10, D 11 et surtout D 12.

Le bassin est également très typique montrant une ostéoporeuse diffuse, une condensation de l'iliaque gauche et du sacrum, une condensation et un élargissement de la corticale de l'extrémité supérieure du fémur gauche avec aspect convexe des deux fémurs. Il n'y a pas d'atteinte tibiale ni des membres supérieurs, en dehors d'une condensation de la 2ème phalange du 4ème doigt gauche. On ne note nulle part de déformation ou de tumeur osseuse. Un nouveau dosage des phosphatases alcalines effectué 8 jours après le 1er se révèle identique (57,6 U. B.)

Le 10 avril 1965, un examen des étalements de la moëlle osseuse prélevée au trochanter gauchement, en dehors des hématies, qu'un petit nombre de cellules dont la plupart sont des leucocytes du sang circulant. Les cellules médullaires (myélocytes et érythroblastes) sont très rares. On ne rencontre pas de cellule métastatique. En conclusion, la moëlle est pratiquement inactive.

Un dosage de la calcémie se montre anormalement élevé (110 mg/l) mais le taux du phosphore sanguin est normal.

Les taux de la calciurie/24 h. sont de 400 et 395 mg, la phosphaturie de 436 et 665 mg/24 h.

Le 20 avril 1965, une biopsie osseuse est alors pratiquée. Sur les coupes on distingue en quelques endroits une ébauche de mosaïque mais sans structure franchement pagétique. Dans l'un des fragments, cet aspect tend toutefois à s'accroître. Ces indices sont en faveur de la maladie de Paget.

Une nouvelle biopsie du 9 juin 1965 est plus décisive : ce fragment est constitué par des lames d'épaisseur inégale dont l'aposition lamellaire irrégulière, donne des images en mosaïque. L'activité ostéoclasique intense n'aboutit pas à une véritable hyperplasie des ostéoclastes. La moëlle est active en beaucoup d'endroits, elle ne subit pas de sclérose.

Cette structure est tout à fait différente d'une maladie de RECKLINGHAUSEN. C'est une structure pagétique. Le seul point à discuter en raison de la discrétion de la sclérose et de la densité médullaire est l'existence d'une réaction pagétoïde au voisinage d'une tumeur. Mais aucun signe néoplasique ne figure dans ce prélèvement.

En raison de cette hypercalcémie anormale, bien que cet état puisse se présenter au cours de la maladie de Paget, de nouveaux dosages sont pratiqués régulièrement pendant une période de 2 mois qui confirment ceux obtenus primitivement. Les calcémies obtenues sont en effet respectivement de 115 - 125 - 128 - 115 mg/l., soit plus élevées encore qu'auparavant. Les taux de phosphore sanguin demeurent normaux (40 - 34 - 33 mg/l.). Les dosages de calciurie s'échelonnent sur 7 déterminations de 243 à 350 mg par 24 heures.

La clearance du phosphore mesurée 2 jours consécutifs sur des durées de 3 heures est de 9,4 et 11,8 donc normale.

A l'épreuve d'hypercalciurie provoquée, l'élimination du calcium urinaire n'est pas modifiée (275 mg/l. avant et après l'épreuve).

L'épreuve du stérogyl n'apporte aucune modification du chiffre de la calciurie (252 avant, 272 et 250 après).

A l'épreuve de perfusion calcique, le chiffre de la calcémie varie de 115 mg/l. à 125 mg/l. à 3 heures et 125 mg/l. à 6 heures.

Le taux de phosphorémie passe de 30 mg/l. au début à 35 mg/l. à la 3ème heure et 36 mg/l. à la 6ème heure.

A l'épreuve au cortancyl, la calcémie à 115 ng avant l'épreuve atteint 125 et 115 mg/l. aux 4ème et 5ème jour. Elle est donc inchangée.

Enfin, le débit des hématies - leucocytes minute est normal ; les clearances du mannitol et du P. A. H. sont respectivement de 80 ml (normale : 120 à 130 ml) et de 450 ml (normale : 500 à 700 ml).

L'épreuve de VAN SLYKE donne les résultats suivants :

concentration : 8 et 4,70

clearance : 20,5 cc et 42 cc

coefficient d'épuration standard et maximum : 38 et 55%

Notre malade est alors transférée dans le service de Mr le Docteur LIEVRE, Professeur au Collège de Médecine des Hôpitaux de PARIS. Nous le remercions d'avoir accepté de nous communiquer les résultats de ses observations décrites ci-après :

Aucun signe caractéristique d'hyperparathyroïdisme n'est retrouvé sur l'ensemble des radios du squelette.

L'hypercalcémie est retrouvée constante entre 116 et 121 mg par litre à 9 examens.

Les phosphorémie et calciurie sont semblables à celles trouvées précédemment, de même que la clearance phosphorée : 12.

Un test de KYLE donne une réponse positive puisque la clearance du phosphore s'abaisse, sous perfusion calcique, de 10 à 2,7. Ce résultat est en faveur d'une hyperparathyroïdie.

Les phosphatases alcalines sont nettement diminuées (7 puis 15 U. B.).

Une nouvelle ponction biopsie sur une région non pagétique montre un os pratiquement normal avec une moëlle hyperactive et une hyperplasie myéloïde et mégacaryocytaire.

Une exploration au Ca radio-actif pratiquée le 16/12/65 donne les résultats suivants :

Fonds commur. calcique	:	8 350 mg	(N.: 7 000)
Calciurie	:	171	
Calcium endogène fécal	:	120	
Anabolisme osseux	:	2 429	(N : 900 à 1 000)
Catabolisme osseux	:	2241	(N : 900 à 1 000)
Calcium ingéré	:	809	
Calcium absorbé par l'intestin	:	479	
Bilan	:	+ 188	
Taux d'absorption intestinale		59%	(N : 25 à 30%)

Les résultats sont compatibles avec le diagnostic de Paget dont les stigmates habituels sont l'augmentation du fonds commun calcique et l'accélération du métabolisme osseux.

Le taux d'absorption intestinale se situe à la fois dans les limites hautes observées dans le Paget et dans les limites basses constatées dans l'hyperparathyroïdisme. Il n'est donc pas déterminant.

Un nouveau test au cortancyl ne modifie pas la calciurie, mais on observe - ce qui est en accord avec le diagnostic de la maladie de Paget - une diminution de la calcémie de 121 mg à 114 mg/l. Le résultat est donc sujet à caution.

Un test au phytate de calcium pratiqué les 28, 29 et 30 novembre 66 donne une calciurie à 218, 291 et 163 mg par 24 heures, alors que la calciurie avant l'épreuve était de 210 mg (moyenne sur

3 jours), celle-ci est donc à peine majorée (+ 14 mg) sur la moyenne des 3 jours.

Le dosage d'hydroxyproline est de 51 mg/l soit 74,4 mg par 24 heures (N : 15 - 35 mg).

La clearance à la créatinine à 5 examens successifs est de 50, 75, 25, 61, et 75 ml/ mn. N : 115 ml/ mn.

Devant cette hypercalcémie constante, s'accompagnant d'une calciurie normale haute, sans trouble du phosphore sanguin, malgré l'absence de signes cliniques d'hyperparathyroïdisme (l'asthénie s'était bien améliorée avec un traitement banal et aucun autre signe - lithiase - polydipsie - troubles digestifs etc... n'était retrouvé) l'exploration chirurgicale du cou est remise à plus tard mais semble nécessaire.

Pendant cette période d'observation, le bilan phosphocalcique demeure pratiquement inchangé ; en avril 1966, la calcémie est de 117, 114 et 118 mg/l, la phosphorémie de 37, 36, 38 mg/l.

En juin, le calcium sérique atteint 122, 118, 120 mg/l, la phosphorémie tombe à 32,30 et 28 mg/l.

De 19 ml par minute en avril, la clearance du phosphore tombe à 8 en juin.

L'intervention est finalement exécutée le 30 juillet 1966 par le Professeur GARNIER.

La loge thyroïdienne gauche est d'abord explorée. Après repérage du récurrent, l'exploration de la zone d'épanouissement de la thyroïdienne inférieure montre une petite formation d'aspect parathyroïdienne, non hyperplasique. Aucune formation parathyroïdienne

n'est repérée au pôle supérieur. Par contre, à l'exploration de la loge thyroïdienne droite, est découverte et extirpée une formation d'aspect rougeâtre évoquant un adénome, de la taille d'un haricot rouge, relié par un pédicule unique à la branche postérieure de la thyroïdienne inférieure.

Là non plus, aucune formation parathyroïdienne n'est identifiée à l'exploration du pôle supérieur.

L'examen histologique de la pièce opératoire pratiqué par Madame le Docteur LIEVRE montre, accolé à un fragment de tissu thyroïdien, mais séparé de lui par une bande de conjonctif lâche, un tissu parathyroïdien à cellules moyennement colorées ou claires, à disposition cordonnale ou lobulée en certaines régions, plus monotone ailleurs. Une grosse congestion vasculaire et des nappes hémorragiques injectent le parenchyme ou forment des hématomes autour du tissu tumoral.

Autour du paquet vasculaire qui s'enfonce dans la tumeur ainsi que dans le paquet adipeux qui la cerne, on reconnaît un tissu parathyroïdien compact ou en tout petits lobules qui représente le reste de la parathyroïde normale.

En conclusion, adénome parathyroïdien à cellules principales.

Les suites opératoires sont simples. La calcémie tombe à 103, 12 heures après l'intervention, puis à 93 le 3ème jour.

Le 10ème jour après l'intervention, la calcémie est toujours à 93 mg/l, la calciurie à 12 mg/24 heures, la phosphaturie à 140 mg/24 heures, la clearance du phosphore à 2, la clearance à la créatinine à 46.

La patiente sort de l'hôpital le 15ème jour avec une calcémie à 100 mg.

Revue par le Docteur LIEVRE le 8 septembre 1966, cette malade se déclare satisfaite de l'intervention. "Je me sens mieux en tout" dit-elle. Elle est, en effet, en excellent état général malgré sa maladie de Paget.

Elle constate une reprise de l'appétit et ne présente ni soif, ni fourmillements dans les extrémités, ni signe de CHVOSTEX. La calcémie est à 100, le phosphore à 30 mg/l.

CONCLUSIONS : La malade est hospitalisée pour des douleurs de l'hypo-chondre droit. Le bilan hépatique révèle fortuitement une augmentation considérable des phosphatascs alcalines. Une maladie de Paget généralisée est découverte à l'examen radiologique du squelette.

Le bilan biologique montre une calcémie d'abord normale haute, par la suite plus élevée. La clearance du phosphore est variable et le calcium radio-actif équivoque.

La biopsie osseuse certifie le Paget.

Finalement un adénome parathyroïdien est découvert chirurgicalement. La coexistence est ici indiscutable.

TROISIEME CHAPITRE

=====

OBSERVATIONS

DE LA LITTERATURE

OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE

A - Observation de HERMES A. KONTOS, M. D., V. ERIC KEMP, M. D.,
ALTON R. SHARPE, J. R., M. D. (56)

Agé de 70 ans, un homme de race noire est admis pour la quatrième fois à l'hôpital de RICHMOND dans un état de confusion mentale et de désorientation le 11 - 6 - 1961.

Dix ans auparavant, une prostatectomie suprapubienne et une vasectomie gauche étaient la raison de son premier séjour hospitalier.

Le second, en 1957, était l'occasion de la découverte d'un diabète contrôlé par le régime, d'une maladie cardio-vasculaire hypertensive et d'une pyélonéphrite à aérobacter aérogènes.

Un nouvel épisode de pyélonéphrite à coliformes hâtait sa troisième hospitalisation en 1959. A ce moment là, une maladie de Paget évidente était découverte radiologiquement au bassin. Le calcium sérique était élevé à 135 mg/l et le taux de phosphore effondré à 14 mg/l : ces anomalies étaient attribuées par erreur à sa maladie de Paget.

Quinze jours avant son admission actuelle, le malade s'affaiblit de plus en plus, devient confus. Il doit rester alité. Son alimentation durant cette période se limite à la prise de lait et de farine d'avoine. Enfin survient une incontinence d'urine.

A l'examen, malade déshydraté, mentalement déprimé et désorienté.

Le diamètre du crâne est de 57 cm, les dents sont en bon

état, l'examen du cou ne décèle pas de tumeur. La force musculaire est diminuée de façon généralisée. Le reste de l'examen est négatif on dehors d'un souffle systolique important.

Sur le plan biologique, la glycémie à jeun est de 1,48 g/l., l'urée de 0,55 g/l., les urines contiennent 40 à 45 polynucléaires par champ et de nombreux E. coli et coliformes, les protides sont à 78 g/l.

Les dosages répétés de calcium sérique varient de 137 à 163 mg/l, ceux du phosphore sanguin de 25 à 38 mg/l, les phosphatases alcalines de 10,6 à 19,1 U. B.

A l'électrocardiogramme l'intervalle Q. T. est de valeur normale. Les radiographies de tout le squelette montrent une déminéralisation généralisée de tous les os. Le crâne est épaissi et son aspect est compatible avec le diagnostic de Paget. La colonne lombaire, le sacrum, le bassin, spécialement à gauche, et le fémur gauche sont le siège d'une hyperostose avec type trabéculaire grossier. Il existe des signes dégénératifs avancés au niveau de la colonne lombaire et des articulations interphalangiennes des mains. Il existe une fracture ancienne avec écrasement de la quatrième vertèbre lombaire. Enfin, la lamina dura est absente au niveau de certaines dents : ceci est attribué à une maladie périodontale. L'U. I. V. est normale.

Le malade est d'abord traité par perfusions ; l'urée retombe à 0,18 gr/l. Son état mental s'améliore quelque peu, mais il demeure déprimé et présente encore des périodes de désorientation. Les cultures d'urine, sous l'influence des antibiotiques, demeurent stériles.

En dépit d'une augmentation d'activité du malade la calcémie reste élevée. Trois tests de réabsorption tubulaire rénale du phosphore donnent des taux de 55,56 et 53%. Le 24 juillet 1961 l'exploration du cou est pratiquée. Une tumeur de 3 x 3 cm est enlevée au niveau du siège habituel de la parathyroïde inférieure droite. Il s'agit d'un

adénome parathyroïdien à cellules principales typiques.

Par la suite, les dosages de la calcémie oscillent entre 88 et 96 mg/l, ceux du phosphore entre 25 et 34 mg/l, les phosphatases alcalines entre 8,9 et 12,7 U. B. L'état mental s'améliore progressivement de même que la vigilance.

Le 8 août une biopsie osseuse est pratiquée au niveau de la crête iliaque. Les lésions histologiques sont celles d'une maladie de Paget typique.

Le malade sort le 30 août 1961 après avoir fait une crise de goutte.

CONCLUSION : Les deux affections coexistaient comme l'assure l'histologie. Les épisodes de pyélonéphrite depuis 4 ans, la découverte d'un adénome parathyroïdien et les troubles psychiques étaient les seuls signes cliniques de l'hyperparathyroïdisme.

B - OBSERVATION DE HOWARD ROSEN, M. D. (110).

C. F..., 43 ans, Russe blanc, peintre en bâtiment, est hospitalisé en février 1950. En excellente santé jusqu'en 1946, il se plaint alors de douleurs à type de brûlures au niveau des extrémités. Ces douleurs se déplacent d'une cuisse à l'autre, sont intermittentes, durent un quart d'heure, et se localisent bientôt au niveau du membre inférieur droit. L'interrogatoire ne retrouve ni traumatisme, ni autre cause pouvant expliquer cet état.

Au cours de l'été 1946, les douleurs deviennent insupportables. Il est hospitalisé à BROOCKLYN. Les radiographies des os longs sont normales, de même que les examens sanguins. Le diagnostic de maladie de Paget est pressenti ; le patient sort de l'hôpital ; il lui

est conseillé de se faire suivre dans le service orthopédique de l'hôpital.

En raison de la persistance des douleurs dans les membres supérieurs et inférieurs droits, il consulte bientôt dans cet Etablissement. Le bilan radiographique qu'on lui pratique en janvier 1947, révèle des modifications au niveau du corps de la cinquième vertèbre lombaire, des articulations sacro-iliaques et de l'extrémité supérieure du fémur gauche, qui semblent caractéristiques de la maladie de Paget.

Les radiographies du crâne sont normales.

En janvier 1948, il subit un traitement de six séances de radiothérapie sans amélioration notable des douleurs. En septembre, les douleurs sont de nouveau violentes, pendant qu'apparaissent nausées et vomissements. Au cours d'un troisième séjour hospitalier dans un autre établissement le diagnostic de la maladie de Paget qui s'étend au bassin, à la colonne, au fémur et au crâne est confirmé. Le taux élevé des phosphatases alcalines, à ce moment, est considéré comme la preuve formelle du diagnostic. Aucun commentaire n'est fait sur les taux élevés du calcium sérique (156 mg/l) et abaissés du phosphore inorganique (26 mg/l). En novembre 1949, il présente une douleur sciatique gauche sévère. Une claudication apparaît bientôt et toute marche devient impossible ; le malade garde le lit pendant un mois, puis est hospitalisé pour la quatrième fois. On apprend alors seulement, qu'il y a cinq ans, il avait présenté des brûlures à la miction. Une U. I. V. avait montré alors l'existence de "sable rénal". Depuis deux ans, il se plaint de polydipsie et de polyurie progressivement croissantes : il boit 2,5 litres d'eau par jour sans compter le lait au cours des repas. A son entrée, il a encore quelques brûlures occasionnelles à la miction et une dysurie importante : mictions incomplètes, parfois goutte à goutte. Il n'a jamais eu de pyurie ni d'hématurie. Au cours de ces dernières années, il s'est fréquemment plaint

de céphalées frontales calmées cependant par l'aspirine. Sa vue s'est altérée depuis six mois et sa surdité ancienne s'aggrave depuis quelques mois. Depuis un an il a remarqué une diminution de l'appétit et un léger amaigrissement. Depuis plusieurs années il accuse une constipation opiniâtre nécessitant deux lavements par semaine et des médications laxatives régulières. Ces dernières semaines il avait, en outre, des nausées sans vomissements. Aucun autre trouble gastro-intestinal n'était retrouvé. A l'examen, sa pâleur évoque une maladie chronique, mais il ne présente aucun signe évident de maladie de Paget. Le crâne n'est ni déformé, ni sensible, il se plaint toujours de douleurs du pied gauche.

L'examen des dents découvre une tumeur molle, siégeant en avant et au dessous de la seconde molaire droite, quelque peu cyanotique et non ulcérée. Aucune substance osseuse n'est détectée à l'examen radiologique de cette formation qui est finalement étiquetée comme une épulis bénigne. On note un noyau de consistance ferme dans la région cervicale gauche du cou. L'examen du squelette montre une légère cypho-scoliose avec limitation des mouvements du tronc qui entraîne une douleur lombaire. L'attitude des pieds en valgus et une boiterie gauche modérée accentuent la démarche raide. Le membre inférieur est légèrement raccourci, la cuisse gauche modérément atrophiée. La palpation des apophyses épineuses de L. 5 et S. 1, de l'articulation sacro-iliaque droite, de la région acétabulaire de la crête iliaque et de la cuisse droite est sensible, les hanches sont peu mobiles.

Durant les cinq mois d'hospitalisation, le patient présente des douleurs intermittentes semblables à celles précédemment décrites.

Sur le plan biologique, la calcémie oscille entre 156 et 160 mg, la phosphorémie entre 18 et 26 mg/l (3 examens). Les phosphatases alcalines sont à 26 U. B. La diurée est abondante (2 à 3 litres par jour) avec présence d'albumine, absence de protéinurie de BENCE

JONES ; le test de SULKOWITCH est fortement positif. Il existe par ailleurs une anémie modérée (Hb = 9 g/l) et une accélération de V. S.

Les examens radiographiques attirent tout d'abord l'attention sur la coexistence d'une maladie de Paget et d'un hyperparathyroïdisme. La colonne lombaire, le bassin, l'extrémité supérieure du fémur gauche, la mâchoire inférieure et les côtes ont l'aspect grossier épaissi, et irrégulier de la structure typique de la maladie de Paget. Les radiographies du crâne, de l'iliaque gauche, de l'extrémité supérieure du fémur gauche présentent de vastes aires ostéolytiques multiples, suggestives d'hyperparathyroïdisme. Plusieurs praticiens suspectent même, devant ces images, le développement d'un sarcome ostéogénique ou d'un myélome multiple. Mais la ponction de moëlle sternale écartait le myélome ; les biopsies des aires ostéolytiques du fémur et de l'iliaque éliminaient le sarcome. Quelques dépôts calcaires dans la région rénale gauche sont observés à l'U. I. V.

Les examens biopsiques, la ponction sternale, la lithiase rénale, la disparition de la lamina dura au niveau de certaines dents tendent à confirmer le diagnostic radiographique d'hyperparathyroïdisme. Ce diagnostic est finalement retenu en dépit du fait que les os longs sont seulement le siège d'une ostéoporose généralisée.

La tumeur gingivale est extirpée et l'examen histologique confirme qu'il s'agit bien d'une épulide de nature bénigne.

Deux biopsies sont effectuées au niveau de l'aile iliaque gauche en zone de raréfaction osseuse et au niveau de la région sous trochantérienne du fémur gauche. Le tissu iliaque a l'aspect de la tumeur brune vue dans l'hyperparathyroïdisme. Les coupes de la biopsie sous-trochantérienne montrent des lésions évidentes des deux maladies.

Le 18 mars 1950, les parathyroïdes sont explorées. Au pôle inférieur du lobe thyroïdien gauche, sur sa face postérieure, on

découvre un adénome parathyroïdien de 8,5 gr., les autres glandes parathyroïdes sont normales.

L'histologie de la pièce confirme le diagnostic, les suites opératoires sont bonnes les 8 premiers jours. Au cours des deuxième et troisième semaines après l'intervention, le patient présente un état dépressif aigu qui cède finalement à la "benzedrine", les troubles fonctionnels disparaissent rapidement. Le malade conserve seulement une boiterie résiduelle.

CONCLUSION : Chez un sujet présentant des douleurs osseuses associées à des troubles digestifs, le diagnostic de maladie de Paget est posé. Les troubles du métabolisme phosphocalcique, pourtant typiques d'hyperparathyroïdisme, ne sont pas discutés et sont attribués à la maladie de Paget. Deux ans plus tard, dans un autre Etablissement, l'abondance des signes cliniques, biologiques et radiologiques affirment le diagnostic d'hyperparathyroïdisme qui paraît associé à une maladie de Paget. L'association des deux affections est finalement prouvée par l'intervention et les examens histologiques effectués.

C - Observation de H. HITCHCOCK, M. D. et E. H. CHATER, F.R.C.S.I.(48)

Un forain, âgé de 41 ans est admis dans le service de pneumophysiologie de GALWAY (Irlande) en 1960.

A l'interrogatoire : toux depuis deux ans, polyurie, polydipsie, douleurs lombaires et paresthésies dans les membres inférieurs depuis 10 mois, avec amaigrissement et asthénie croissante.

A l'examen clinique, lors de l'admission : homme de petite taille, bien musclé, sans déformation du squelette.

A l'examen de la colonne : aplatissement de la courbe

lombaire avec limitation de la flexion et sensibilité à la percussion des vertèbres lombaires basses.

A l'examen pulmonaire : submatité antérieure de l'apex gauche avec râles crépitants, augmentation du murmure vésiculaire dans les deux champs pulmonaires.

La radiographie du thorax montre une infiltration de la partie moyenne du poumon gauche et un envahissement du lobe supérieur droit. Des clichés de la colonne lombaire montrent une ostéoporose des 3ème, 4ème et 5ème vertèbres lombaires, avec contours bi-concaves typiques des corps vertébraux et élargissement bi-convexe des disques.

Les radios du crâne, du bassin et des extrémités, pratiquées peu de temps après l'admission, sont normales. L'examen de l'expectoration identifie la présence de B. K. La V. S. est de 22 à la première heure. Les examens d'urine et de sang prouvent l'existence d'un diabète sucré. Un traitement insulinaire et anti-tuberculeux est institué. En avril 1961, la V. S., qui était descendue de 22 à 10 à la première heure remonte à 90, alors que les clichés du thorax s'améliorent et que les bacilloscopies se négativent. La V. S. reste élevée jusqu'en juillet 1961, puis revient à la normale. Pendant ce temps le patient se plaint d'une douleur à l'épaule gauche, avec limitation des mouvements scapulaires. L'examen de l'épaule objective une augmentation légère de la vascularisation en regard de la face dorsale de l'omoplate dont l'épine est protubérante et épaissie.

Des radios de l'omoplate prises en avril 1961 montrent un épaississement de la corticale et quelques aires kystiques circonscrites au niveau du bord axillaire et de l'épine.

Le taux des protides sanguins, le 19 avril 1961, est normal mais celui des phosphatases alcalines est élevé à 50 U. King - Armstrong. Le calcium sérique est à 90 mg/l, le phosphore inorganique à 37 mg/l, les phosphatases acides sont à 5,8 U pour 100 ml de sérum.

Les clichés du tractus génito-urinaire ne montrent pas de lithiase. Une biopsie de la moëlle, le 15 mai 1961, révèle seulement une moëlle normoblastique. Le 2 juin 1961, une biopsie de l'épine de l'omoplate confirme qu'il s'agit d'une ostéïte fibreuse. Le dosage de la calciurie, après 3 jours de régime pauvre en calcium, est de 160 mg/1 soit 144 mg/ 24 heures. La recherche d'albumine de BENICE JONES est négative. De nouveaux dosages de la calcémie et de la phosphorémie sont respectivement de 110 mg/1 et de 30 mg/L.

En août 1961, l'état pulmonaire est satisfaisant et le diabète contrôlé. Le malade paraît donc en état pour subir une exploration du cou à la recherche d'un adénome parathyroïdien.

La question se pose de savoirs'il est sage de faire subir à ce patient l'exploration des parathyroïdes, compte tenu du fait que les modifications osseuses n'intéressent qu'un seul os, et que les manifestations biologiques ne sont pas décisives. (phosphore sérique normal, calciurie à peine élevée). L'intervention est décidée pour 2 raisons : d'abord, on n'observe plus que rarement les lésions destructrices étendues de l'ostéïte fibro-lystique généralisée de RECKLINGHAUSEN. Ensuite, LICHTWITZ, DE SEZE, BORDIER et MAZABRAUD (62) ont décrit un cas d'hyperparathyroïdisme primaire dont le calcium sérique était normal ou seulement légèrement élevé, la phosphorémie sensiblement normale et la calciurie basse. Une restriction cependant : l'ostéoporose de la colonne est reconnue comme pouvant survenir au cours du diabète (SMITH, EYLER, MELLINGER - 116), ce qui peut expliquer la valeur normale haute de la calcémie.

Le 29 août 1961, l'exploration de la face postérieure des lobes thyroïdiens ne découvre pas de tissu parathyroïdien anormal.

La parathyroïde inférieure gauche est ôtée mais normale à l'examen histologique. L'exploration médiastinale n'est pas effectuée en raison de la tuberculose pulmonaire associée. Il est alors décidé

de différer une exploration plus complète à la recherche d'un tissu parathyroïdien ectopique, tant que de nouveaux examens biochimiques et radiologiques ne donneront pas satisfaction.

Dans les suites opératoires, les signes d'hyperparathyroïdisme persistent. Les phosphatases alcalines, en septembre 1961, sont de 35 U. King.

De nouveaux dosages de calcium sérique effectués en octobre montrent une calcémie à 93,105 et 110 mg/l et un phosphore sérique à 29 et 30 mg/l. Les calciuries varient de 144 à 180 mg/l. D'autres clichés radiologiques de la colonne lombaire et de l'omoplate pratiqués à la même époque, révèlent peu de changement ; ceux du crâne, des mains, du bassin et du fémur sont normaux. En février 1962, une électrophorèse découvre un taux de protéides à 64 g/l et surtout une alpha 2 et une bêtaglobuline élevées, comme on l'a décrit dans l'hyperparathyroïdisme. Les phosphatases alcalines du sérum sont toujours élevées à 50 U. K. ; quelques changements radiologiques retiennent alors l'attention ; les lésions kystiques observées dans l'omoplate paraissent moins marquées et sont remplacées par des trabéculations osseuses. D'autre part l'ensemble de l'os est plus densifié. Au niveau du crâne, on remarque une ébauche d'images ouatées avec épaississement modéré des deux tables et aspect finement tâcheté du diploé. La partie supérieure de la diaphyse fémorale gauche est le siège d'un épaississement de la corticale typique, avec substitution de la moëlle par un tissu osseux trabéculaire, comme on le voit dans la maladie de Paget. La colonne lombaire présente une densification augmentée avec raréfaction mouchetée.

Une nouvelle biopsie de l'omoplate est exécutée le 16 mars 1962 et les coupes montrent une activité ostéoclasique marquée, en foyers, avec quelques aires nuageuses. Le degré d'activité ostéoclasique suggère une ostéïte fibreuse ou une maladie de Paget au stade de résorption active.

La douleur squelettique est améliorée par un traitement ultra-violet, l'administration de Vit. D et la rééducation de l'épaule.

Le malade sort de l'hôpital le 9 avril 1962, les lésions pulmonaires sont guéries, le diabète contrôlé sous traitement.

CONCLUSION : Au total, au cours de la surveillance d'une tuberculose pulmonaire, chez un sujet atteint depuis deux ans de polyurie et de polydipsie, de douleurs lombaires avec paresthésies des membres inférieurs, enfin d'asthénie croissante, apparaissent des douleurs de l'épaule. L'omoplate est le siège de quelques aires kystiques. La biopsie parle en faveur d'une ostéite fibreuse. Le calcium sérique est normal haut, la phosphorémie normale basse. L'exploration du cou est négative. Le médiastin non exploré. Ensuite des modifications pagétoïdes s'observent dans l'omoplate et surviennent dans le crâne et le fémur. Une nouvelle biopsie de l'omoplate demeure obscure. Le bilan phosphocalcique reste équivoque. L'auteur conclut à une maladie de Paget simulant un hyperparathyroïdisme.

Discussion personnelle : L'absence de découverte d'adénome ne permet pas de trancher avec certitude le diagnostic d'hyperparathyroïdisme. Mais le Paget demeure aussi incertain et n'est pas prouvé. Les signes cliniques, les résultats de la première biopsie et les modifications radiologiques cadrent plutôt avec un hyperparathyroïdisme latent évoluant par poussées successives.

D - Observation de Malcolm M. MARTIN, M. D., M. R. C. P. Arnold B.

BARR, M. D. et John S. HOWE, M. D. (84).

Un pasteur de race noire, âgé de 72 ans est hospitalisé à WASHINGTON le 31 octobre 1961 pour étude d'une douleur épigastrique intermittente datant de 40 ans. Apparemment en bonne santé, il signale

seulement une polyurie diurne et parfois nocturne.

A l'examen: **cataracte** bilatérale, gencives édentées. La palpation de l'abdomen révèle une sensibilité minime des fosses iliaques. Les examens sanguins et urinaires sont normaux.

Les radios du thorax et de l'abdomen sont normales. Des clichés gastroduodénaux découvrent une petite hernie hiatale par glissement. Un lavement baryté objective une diverticulose et, de plus, une trabéculatation et une expansion diffuse des os iliaques, ischions et pubiens, avec des aires de radiotransparence entourées de foyers de sclérose osseuse.

Des radios du crâne, faites par la suite, montrent un élargissement et un épaississement du crâne, avec des aires floues de densité diminuée, réalisant un aspect ouaté typique de maladie de Paget. Les radios des pieds et des mains sont normales. Celles de la colonne montrent un effondrement partiel de D 11. A l'U. I. V. l'excrétion rénale est prompte et la concentration du produit de contraste normale des deux côtés. Toutefois, une calcification ponctiforme notée entre les calices supérieur et inférieur gauche évoque un calcul rénal.

Les taux de calcium sérique sont élevés et varient de 112 à 127 mg/l. Ceux du phosphore sérique de 26 à 32 mg/l dont 9 mesures sur 11 inférieures à 30 mg. Les phosphatases alcalines sont constamment supérieures à 49 U. B. L'excrétion urinaire de calcium n'est pas modifiée par une restriction de calcium du régime (150 mg par jour) et varie de 213 à 532 mg par 24 heures. Le 5 décembre, la clearance rénale du phosphore mesurée pendant 3 périodes consécutives de 40 minutes, entre 9 et 11 heures, est de 22,3 ml/minute et la réabsorption moyenne du phosphore de 66,8% ; le jour suivant, après perfusion calcique au cours de la nuit, (de 21 à 24 heures) à raison de 10 mg par kilo de poids, elle est de 18,8 ml par minute soit seulement 16%

de moins. Ces clearances, 4 semaines plus tard, sont sensiblement similaires. Le test à la cortisone exécuté sur une période de dix jours ne modifie pas l'hypercalcémie.

Une biopsie osseuse de la crête iliaque montre que certaines régions de la moëlle sont remplacées par un tissu cellulaire fibreux avasculaire. Les spicules osseuses reflètent la formation active d'os nouveau allant de pair avec une destruction osseuse, la construction osseuse étant apparemment prédominante. De plus, les spicules montrent des irrégularités de leurs lignes de ciment, mais n'ont aucun rapport avec l'aspect classique de mosaïque de la maladie de Paget. Alors qu'on ne peut écarter ce diagnostic, les caractères histologiques décrits sont compatibles avec ceux de l'hyperparathyroïdisme.

Le 19 février 1962, l'exploration chirurgicale du cou découvre une tumeur (mesurant 1,8 x 3,0 x 0,5 cm) de la parathyroïde supérieure gauche. A l'histologie, il s'agit d'un adénome parathyroïdien à cellules claires. Les autres parathyroïdes, sauf l'inférieure droite qui n'est pas retrouvée, sont normales. Les suites opératoires sont normales, calcémie et calciurie reviennent à la normale dans les 24 heures.

Les phosphatases alcalines, d'autre part, restent élevées et non influencées par l'intervention. La clearance rénale du phosphate est de 10,2 ml/ minute et la résorption tubulaire du phosphore remonte à 87,9% quelques jours après l'intervention. Après perfusion calcique nocturne la clearance du phosphate tombe à 7,0 ml/minute.

Onze mois après l'ablation de l'adénome, le patient subit un nouveau bilan. Les douleurs gastro-intestinales, bien que moins pénibles persistent ; l'aspect radiologique des os demeure inchangé, la clearance du phosphate est de 11,6 ml/minute et tombe à 6,6 ml/mn après perfusion de calcium. Une nouvelle ponction biopsie de la crête iliaque montre maintenant des aires de fibrose des espaces médullaires.

Les lignes de ciment ne sont pas visibles et la disposition des ostéones normale. Les spicules osseuses ont un aspect régulier et ne montre ni activité ostéoblastique, ni ostéoclasique. Les caractères histologiques sont considérés compatibles avec les effets résiduels de l'hyperparathyroïdisme, sans rechute.

En octobre 1963, le malade est toujours en bonne santé, mis à part quelques troubles dysophtiques.

CONCLUSION : Au total, au cours d'un bilan digestif pratiqué pour une douleur épigastrique datant de 40 ans, l'examen découvre des antécédents de polyurie, des signes biologiques d'hyperparathyroïdisme et des signes radiologiques évoquant l'association d'un Paget et d'un hyperparathyroïdisme. L'exploration du cou prouve l'existence d'un adénome parathyroïdien.

Bien que les auteurs croient à la coexistence des deux affections, l'absence d'images en mosaïque à la biopsie pré-opératoire, l'absence, un an après l'intervention, du contrôle des phosphatases alcalines, et l'aspect inchangé et apathique de l'os qui est le siège d'activité ni ostéoblastique ni ostéoclasique, sont autant d'arguments ne permettant pas d'affirmer la maladie de Paget. Celle-ci ne peut être expliquée par le seul aspect des images radiologiques qui sont, pensons-nous ici, sous la dépendance de l'hyperfonctionnement parathyroïdien.

E - Observation de W. Brown LAW (60).

Cas I - Mme X..., 49 ans est admise à l'hôpital de LIVERPOOL en mars 1956 pour une fracture du corps du fémur droit. Depuis des années, elle est invalide, et ne se déplace qu'en fauteuil roulant en raison d'une maladie de Paget. La fracture est traitée par immobilisation sur attelle de THOMAS. Trois mois plus tard, cependant il

n'est noté qu'un très petit cal. L'immobilisation est poursuivie, mais la consolidation est extrêmement lente. Le mois suivant, son état se détériore et la malade meurt dans un tableau d'insuffisance rénale. Post mortem, on découvre une tumeur de la parathyroïde inférieure droite dans le médiastin supérieur.

Cas 2 - Mme Y.....de HOBART (australie) 51 ans, mère de deux enfants sains, a consulté son médecin traitant pour la première fois il y a cinq ans pour une douleur de la cuisse. La douleur était modérée, mais un examen radiologique de la cuisse montre un commencement de maladie de Paget. Un an plus tard, son médecin lui conseille de voir un de ses confrères. Le diagnostic est réaffirmé et la patiente rassurée. Les deux années suivantes elle consulte deux autres médecins qui concluent à une aggravation du processus pagétique.

Elle est alors adressée dans le service à la requête de son médecin traitant pour examen sanguin et traitement d'une anémie. Elle se plaint de douleurs de plus en plus importantes et de crampes de la cuisse droite particulièrement la nuit au lit. Un cliché radiologique, fait le jour même, révèle l'existence d'un volumineux kyste du tiers supérieur du fémur avec zone de LOOSER jusqu'à l'intérieur du mur cortical du fût de l'os, au dessous du kyste. Le fémur gauche présente également des aires kystiques, de même que l'os iliaque gauche et les mains. Les radios du crâne ont un aspect ouaté fin et diffus d'hyperparathyroïdisme. Enfin la colonne et le gril costal sont le siège d'une ostéoporose généralisée. Il n'y a pas de calculs rénaux. La patiente refuse son admission ainsi que les examens sanguins. Cependant, au début de décembre 1956, elle accepte l'hospitalisation en raison d'une recrudescence des douleurs. A deux examens successifs, la calcémie est trouvée à 129 et 142 mg par litre, la phosphorémie à 25 et 27 mg/l, les phosphatases alcalines à 19,5 et 20 U. KING.

Une intervention exploratrice du cou en janvier 1957 permet

d'ôter une tumeur de la parathyroïde inférieure gauche. De la grosseur d'une cerise, elle pèse 3 gr. L'examen histologique confirme l'adénome fait de cellules principales.

CONCLUSION: L'auteur déclare que ces deux cas illustrent l'aphorisme de PICARD qui estime que le diagnostic d'un syndrome rare dépend essentiellement de la fréquence avec laquelle on pense à le rechercher. Dans le premier exemple, le diagnostic de maladie de PAGET paraît si évident qu'aucun bilan phosphocalcique n'est effectué. Le deuxième cas, survenant peu de temps plus tard, l'hyperparathyroïdisme est vite suspecté et prouvé, la malade opérée et guérie.

Il conclut à la nécessité de pratiquer les déterminations du calcium et du phosphore sérique devant toute maladie de Paget à symptomatologie inhabituelle, ou survenant chez un sujet jeune.

F - Observation de Norman N. KOHN, M. D. et Ralph M. MYERSON, M. D.,

F. A. C. P. (55)

Un homme de 52 ans est hospitalisé à PHILADELPHIE le 9 mars 1960 pour douleurs du bas du dos et de la hanche droite. En glissant sur une plaque de verglas, trois jours auparavant, il est tombé sur les fesses. Depuis lors il éprouve des douleurs dorsales et de la hanche, rendant la marche impossible.

Des clichés radiographiques pratiqués dans un autre hôpital montrent une fracture de la branche supérieure ischio-pubienne droite, et des aires de prolifération ostéoblastique du pelvis.

A l'interrogatoire, le malade affirme n'avoir jamais été malade. Cependant sa femme déclare que, depuis deux ans, il présente une polyurie et une soif croissante et, depuis un an, une constipation

opiniâtre ; enfin insidieusement, une asthénie musculaire généralisée s'est installée depuis environ 6 mois.

A l'examen, on constate une cicatrice au niveau du cou, témoin d'un drainage chirurgical d'un abcès survenu au cours de l'enfance, mais aucune masse n'est palpable. Le crâne n'est ni déformé ni élargi. Les dents sont en excellent état ; le reste de l'examen fait avec minutie est strictement négatif en dehors d'une sensibilité exagérée de la peau dans la région de la symphyse pubienne droite. Les examens de routine du sang et des urines sont normaux.

Par contre, les valeurs du calcium sérique sont comprises entre 122 et 137 mg/l en de nombreuses occasions. Le phosphore sanguin varie de 19 à 35 mg/l et est inférieur à 25 mg/l au cours de 8 déterminations sur 11.

Les phosphatasas alcalines vont de 8,8 à 22,5 U. SHINOWARA avec une seule des 7 déterminations inférieure à 10 U. Deux dosages de calcium urinaire des 24 heures, effectués après trois jours de diète calcique, sont de 140 et 60 mg par jour.

Un examen radiologique de tout le squelette est pratiqué. Il dévoile une déminéralisation légère de tous les os et en particulier du crâne et des mains, sans signe de résorption osseuse sous-périostée. Le fémur gauche et le premier métacarpien gauche présentent des aires de radio-transparence entourées de foyers scléreux. Le bassin est le siège d'une déminéralisation modérée avec également des zones transparentes inégales entourant des plages linéaires de sclérose marqué. On note une fracture récente de la branche ischio-pubienne supérieure droite. Ces traductions radiologiques faisaient penser à une maladie de Paget, mais un hyperparathyroïdisme associé devait être une considération supplémentaire à envisager. Une U. I. V. est normale, sans calcul, ni néphrocalcinose visible. La lamina dura des dents est

intacte. Le malade est immobilisé au lit et un traitement de la douleur de la fracture pubienne est institué.

Au cinquantième jour d'hôpital, on effectue un prélèvement osseux au niveau de la crête iliaque gauche. A la microscopie, il existe un élargissement irrégulier avec désorganisation marquée des lignes de ciment. On observe une certaine activité ostéoclasique, de même qu'une activité ostéoblastique. La moëlle contient un tissu fibreux lâche et très vascularisé. En définitive, cet aspect est assez caractéristique de la maladie de Paget.

En dépit de la présence évidente d'une maladie de Paget d'intensité moyenne tant sur le plan radiologique qu'à l'examen microscopique, ce diagnostic n'est pas satisfaisant pour expliquer ces anomalies persistantes du calcium et du phosphore sérique ; en effet l'hypercalcémie persiste alors que le malade n'est plus alité depuis plusieurs jours. En conséquence deux tests de réabsorption rénale du phosphore sont pratiqués pendant une période de 4 heures à 8 jours d'intervalle. Les résultats sont les suivants :

	! DEBIT URINAIRE ! ! au cours du test ! ! (4 h.) !	! POURCENTAGE DE ! ! REABSORPTION ! ! TUBULAIRE du P. !	! CLEARANCE du ! ! PHOSPHORE !
	!-----!	!-----!	!-----!
1er test	! 730 ml !	! 67,4% !	! 75 ml/mn !
2ème test	! 1 300 ml !	! 61% !	! 52 ml/mn !

Ces anomalies, en l'absence de toute autre pathologie rénale évidente, penchent fortement en faveur d'un hyperparathyroïdisme.

De plus, un test à la cortisone, exécuté pendant une période de 10 jours, n'altère pas de façon significative l'hypercalcémie.

Enfin, une étude radiologique de l'oesophage supérieur objective une compression au niveau du bord gauche à l'endroit où l'oesophage pénètre dans le thorax. Cette compression a la forme d'une masse arrondie, lisse, de 3 cm environ de diamètre.

Le 11 mai 1960, a lieu l'exploration chirurgicale du cou. Une tumeur de 3 x 2 cm est extirpée de la région correspondant à la parathyroïde inférieure gauche. L'examen microscopique l'identifie comme un adénome à cellules principales.

Les suites opératoires se déroulent sans incident ; aucun signe d'hypocalcémie latent ou patent n'est observé. Pendant que disparaissent rapidement polydipsie, polyurie et constipation, le malade recouvre sa force musculaire. Le calcium sanguin se normalise le troisième jour après l'intervention et ne se modifie plus au cours du reste du séjour hospitalier. Au septième jour, la résorption du phosphore est de 90% et sa clearance de 11,9 ml/minute.

Le malade sort de l'hôpital en parfaite santé quatre vingt jours après son entrée.

CONCLUSION : C'est à la faveur d'une fracture pathologique que ce malade est examiné. Outre l'apparition depuis plusieurs mois d'une soif avec polyurie, d'une constipation opiniâtre et d'une asthénie musculaire croissante, le bilan radio-biologique fait suspecter un hyperparathyroïdisme. Une maladie de Paget prouvée histologiquement complique le diagnostic. Un adénome parathyroïdien est trouvé à l'exploration du cou.

G - Observation de Sidney P. ZIMMERMAN, M. D. AUS. (128).

Mme R. J..... 45 ans, de race noire est hospitalisée en 1940 pour cardiopathie hypertensive, troubles respiratoires et douleurs avec limitation de la mobilité du genou droit. Les radios du

genou et des côtes montrent de nombreuses modifications ostéofibreuses de l'extrémité supérieure du tibia et des côtes, spécialement au niveau des articulations chondro-costales. Un bilan squelettique complet est alors pratiqué. Des changements ostéo-fibreux analogues sont découverts sur le bassin, les os longs des extrémités et des phalanges des mains. Le crâne est épaissi de façon marquée réalisant un aspect ouaté comme on le voit dans la maladie de Paget.

Les examens d'urine sont normaux. Par contre, il existe une hypercalcémie à 162 mg/l, une hypophosphorémie à 18 et 23 mg/l et une augmentation des phosphatases alcalines du sérum, modérée, à 14 U. BODANSKY. Une biopsie osseuse costale montre histologiquement des lésions d'ostéïte fibreuse.

Une intervention exploratrice du cou permet de faire l'ablation d'une grosse glande parathyroïde que l'examen histologique interprète comme un adénome à cellules claires, avec quelques îlots kystiques remplis d'une substance pseudo-colloïdale.

Les suites opératoires se déroulent sans incident, et 8 jours après l'intervention la calcémie et la phosphorémie sont normales, tandis que le taux des phosphatases alcalines demeure élevé. Un mois après l'intervention ces dosages restent inchangés. La patiente regagne son foyer le 19 mai 1940.

Deux épisodes d'insuffisance cardiaque aiguë nécessitent deux nouvelles hospitalisations en 1941 et 1943, mais répondent au traitement.

Le 2 janvier 1944, la malade est réexaminée à propos d'une hémiplégie gauche avec coma. La tête est élargie et présente une tuméfaction fronto-pariétale. Il existe une cypho-scoliose modérée, et le diamètre antéropostérieur de la moitié droite du thorax est plus grand que celui de la moitié gauche. La calcémie et la phosphorémie

sont normales, les phosphatases alcalines à peine augmentées.

Cinq ans après la parathyroïdectomie, la radio du thorax montre des modifications de type pagétique au niveau des côtes et du bassin, dont la densité osseuse s'est accentuée. Sur les clichés du crâne on note un épaississement important de la voûte sans image de destruction osseuse.

La partie moyenne du corps du fémur gauche présente également une aire densifiée. Enfin il existe une fracture ancienne consolidée de la diaphyse radiale gauche. Les radios de l'abdomen sans préparation ne révèlent aucune anomalie des reins.

DISCUSSION DES AUTEURS : Lors de la première hospitalisation la patiente présentait un syndrome clinique, radiologique et biochimique d'hyperparathyroïdisme, excepté la radio du crâne qui évoquait la maladie de Paget. La découverte chirurgicale et l'ablation d'un adénome parathyroïdien entraînaient la normalisation immédiate de la calcémie et de la phosphorémie et plus tardivement celle des phosphatases alcalines. Cinq ans après la parathyroïdectomie, il existe des anomalies osseuses du crâne, du bassin, d'un fémur, des côtes et des doigts, compatibles avec le diagnostic de la maladie de Paget. De plus le calcium, le phosphore et les phosphatases alcalines sont normales. S'agit-il d'une association des deux syndrômes ou d'une forme inhabituelle d'hyperparathyroïdisme dont la recalcification et la guérison se manifestent selon un mode indistinct de la maladie de Paget ? En raison de l'âge relativement jeune de la malade, du retour à la normale des phosphatases alcalines, du siège inhabituel des lésions au niveau des côtes et des doigts, du diagnostic prouvé d'hyperparathyroïdisme, les auteurs pensent qu'ils se trouvent en face d'une ostéite fibreuse qui en guérissant, acquiert les caractères biologiques de la maladie de Paget.

DISCUSSION PERSONNELLE : L'apparition post-opératoire de nouvelles

localisations osseuses, sans troubles humoraux évoque pourtant un Paget et suscite au contraire que les deux maladies étaient bien associées.

H - Observation de J. A. LIEVRE Pr. au C. M. H. P. Rapportée par
FOUROT (34).

Madame LAD..., 58 ans est atteinte d'une maladie de Paget typique et intense touchant le bassin, les fémurs, le sacrum et L 2 dont le diagnostic a été fait en 1953. Lorsqu'elle est vue en 1961 par le Dr LIEVRE elle se plaint de difficultés pour marcher, de fatigue, de soif vive ancienne et d'hyposcoustie depuis cinq à six ans. Elle n'a pas d'antécédents familiaux, ni personnels, mis à part un calcul de phosphate et de carbonate de calcium de l'uretère droit. Elle est mère de 3 enfants.

Les radiographies montrent des images typiques de maladie de Paget, siégeant sur le bassin, les deux fémurs, le sacrum, la 2ème vertèbre lombaire. Aucune image n'évoque l'hyperparathyroïdisme.

Sur le plan biologique les calcémies varient de 115 à 123 mg/l au cours de 7 dosages. Le phosphore sanguin de 20 à 34 mg/l dont 5 déterminations sont inférieures à 28 mg/l. Les phosphatases alcalines de 14 à 25 U. B. Les calciuries de 600 à 1 100 mg par 24 h.

Au test au cortancyl, la calcémie n'est pas modifiée.

A l'hypercalciurie provoquée la calciurie passe de 192 à 319 mg/l (72% du calcium injecté est éliminé). La clearance du phosphore est de 2,48 - 4,25 - 18,35 (ce dernier chiffre après l'intervention).

Les protides totaux sont à 81 g/l. L'électrophorèse est normale. Les séromucoïdes du sérum sont de 73 gr. (normale 20 à 40). Le

test du calcium 45 (voir tableau VIII) montre une augmentation considérable du fonds commun et une élévation importante de l'absorption intestinale du calcium qui atteint 68% du calcium ingéré. (dans la maladie de Paget ce pourcentage se situe entre 30 et 50%).

Le diagnostic posé est celui de coïncidence de maladie de Paget et d'hyperparathyroïdisme.

L'exploration parathyroïdienne est faite par le Dr CHIGOT, le 23 janvier 1962, de manière complète et approfondie, jusque dans le médiastin supérieur. Tous les fragments ressemblant à une parathyroïde sont examinés. Ceux-ci sont normaux. L'exploration est négative. La calcémie est retombée à 109 et 105 mg/l de façon inattendue après l'intervention.

Cette observation reste pour le moment inexpliquée.

I - Observation de Alexander B. GUTMAN et W. Barclay PARSON (40).

Cas I - Une Américaine de 51 ans, ménagère, est hospitalisée en mars 1931 à NEW YORK dans un service d'urologie pour pyurie.

En très bonne santé jusqu'en 1928, elle se plaint alors de fatigue et maigrit de 9 kilos.

Parallèlement surviennent des douleurs pelviennes et du flanc gauche. Ses urines sont troubles.

En mars, 1930, elle subit l'ablation du rein gauche, pour néphre lithiase, avec pyonéphrose secondaire. A la suite de cette intervention, elle reprend du poids, se sent améliorée, mais l'asthénie persiste. Puis apparaissent des douleurs "arthritiques" de la hanche gauche, de la région lombaire et du genou droit peu de temps après.

Ces algies sont progressivement croissantes. Les urines sont de nouveaux troubles. C'est à ce moment qu'elle entre dans le service.

L'examen physique est essentiellement négatif en dehors d'un certain degré d'obésité et surtout d'une augmentation modérée, non sensible du rein droit.

Des traces d'albumine sont retrouvées dans les urines qui contiennent par ailleurs de nombreux polynucléaires altérés. Le cathétérisme de l'uretère droit ramène un débit régulier d'urine trouble. Le pyélogramme montre un calcul en "corne de cerf" dans le bassin qui est dilaté ainsi que les calices. Le taux d'urée sanguine est de 0,17 gr./l. La colonne lombo-sacrée et le bassin sont normaux à la radio. La patiente sort de l'hôpital 10 jours après son admission, toute nouvelle intervention chirurgicale paraissant inutile et dangereuse.

Elle est, malgré tout, suivie dans le service chaque semaine pour lavages du bassin qui, bien qu'associés à des antiseptiques urinaires variés, ne permettent pas de contrôler la pyurie. En raison de la persistance des douleurs "arthritiques" diffuses et d'une raideur dans les genoux, le dos et les doigts, la malade est adressée au service de rhumatologie en mars 1932. Des nodules saillants d'HEBERDEN et une tuméfaction du genou droit avec crépitations sont notés et le diagnostic d'arthrite hypertrophique chronique est posé. un traitement par diathermie n'entraîne aucun soulagement de la douleur. De nouvelles radios du tractus génito-urinaire ne montrent aucun changement appréciable comparativement aux clichés exécutés l'année précédente. A cette occasion, il est découvert fortuitement une image particulière de l'os innommé gauche évoquant une ostéite déformante. En avril 1932, la patiente trébuche et tombe sur le genou droit. Il s'ensuit une douleur, une tuméfaction et, dans les jours suivants, une sensibilité de l'extrémité supérieure du tibia droit.

Elle ne peut travailler pendant 8 jours. Puis, une difficulté à la marche due à une douleur diffuse et une raideur progressive au cours des deux années suivantes ne lui permettent plus d'effectuer que des travaux ménagers légers.

En novembre 1935, au cours d'une étude systématique de sujets affectés de néphro-lithiase, des analyses sanguines permettent de découvrir chez cette malade une hypercalcémie à 123 et 134 mg, une hypophosphorémie à 19 et 14 mg/l et une augmentation des phosphatases alcalines à 25 U. B. Elle est alors réadmise en milieu hospitalier en janvier 1936, avec le diagnostic provisoire d'hyperparathyroïdisme. Elle se plaint surtout d'une difficulté à la marche, de douleurs principalement dans les hanches et les genoux. Elle n'a jamais eu de fracture. A l'examen, on note une cyphose dorsale non douloureuse. La moitié supérieure du tibia droit est très augmentée de volume et légèrement sensible. Le rein droit ne peut être palpé de façon satisfaisante. Aucune tumeur n'est décelée à l'examen du cou. Le reste de l'examen physique est normal.

L'examen des urines montre des traces d'albumine, mais pas de micro calcul ni de protéine de BENCE JONES. La P. S. P. est de 35% à deux heures. Le bilan phosphocalcique est inchangé.

Les radiographies du squelette montrent une décalcification modérée généralisée avec modification de l'architecture fine des os. Il existe un volumineux kyste de la moitié supérieure du tibia droit et une petite aire kystique de la malléole de ce même os. La moitié gauche du bassin présente un aspect de sclérose type Paget et de grosses trabéculations semblables à celles observées en 1932. Ces modifications sont maintenant plus étendues et associées à la formation évidente de kystes. (Un nouvel examen des clichés anciens permet de reconnaître des images kystiques des os innominé et pubien.) Le crâne n'est pas mouchoté mais présente deux petites images kystiques dans

la région occipitale. L'excrétion calcique, après diète de calcium, montre que la balance du calcium est négative. Après une période préliminaire de 6 jours, l'excrétion totale du calcium par 24 heures est de 468 mg pour une prise journalière de 215 mg. 74% du calcium excrété se trouve dans les urines. L'exploration des parathyroïdes est exécutée le 28 janvier 1936. Une tumeur ovoïde, légèrement lobulée, mesurant 4 x 2,5 x 1 cm est découverte derrière le pôle inférieur du lobe droit de la thyroïde, à peu près au niveau de la clavicule. Les trois autres parathyroïdes sont identifiées et paraissent normales. L'histologie confirme la nature adénomateuse de la tumeur qui est faite de cellules polygonales, stade intermédiaire entre les cellules claires et les cellules principales. Les suites opératoires se déroulent normalement, le bilan phosphocalcique se normalise très vite après l'intervention. La malade sort 20 jours plus tard.

Deux mois après l'intervention, elle est capable de reprendre son activité de ménagère, regagne du poids et des forces, mais souffre toujours du genou droit. Un an plus tard elle est en excellente santé et très active. Calcium et phosphore sériques sont toujours normaux. L'urée sanguine reste stable ; les phosphatases alcalines, non affectées immédiatement après l'ablation des parathyroïdes, diminuent progressivement au bout de quelques mois pour atteindre 12,4 U. B., 17 mois après l'intervention, contre 20 avant celle-ci. La diminution dans ce cas est plus lente qu'habituellement mais a déjà été observée.

Des radiographies faites cinq mois après l'opération montrent seulement une recalcification lente. A la fin de l'année cependant, il est noté une augmentation générale certaine de la densité osseuse, l'aspect de "verre dépoli" ayant à peu près disparu. Les aires kystiques de la moitié gauche du bassin sont largement sclérosées en même temps qu'on note une augmentation diffuse remarquable de la densité osseuse sans remodelage de la trabécule. Les petits kystes de la région occipitale du crâne sont partiellement sclérosés,

en même temps que se développe une sclérose débutante du volumineux kyste tibial.

CONCLUSION : Un long passé de troubles rénaux émaillés, de coliques néphrétiques dues à une lithiase rénale bilatérale, d'épisodes d'infection urinaire, de l'ablation du rein gauche pour néphro-lithiase et pyonéphrose associés à des algies diverses, puis à la découverte d'images évoquant une ostéite déformante, précèdent le bilan phosphocalcique. Celui-ci est effectué au cours d'une étude systématique des néphro-lithiases.

Comme le remarque l'auteur, la seule difficulté du diagnostic vient de la découverte d'une condensation osseuse sur le pelvis simulant une maladie de Paget, associée à une décalcification et à des images kystiques pelviennes. Mais cette aire sclérosée du pelvis, observée en 1932 et 1935 est en tous points semblable aux images de recalcification vues sur les clichés après l'ablation de l'adénome et dans d'autres cas d'hyperparathyroïdisme opérés. Il suggère que la sclérose osseuse observée en 1932 n'est pas due à un Paget, mais à un stade de recalcification en relation avec une rémission transitoire de l'hyperparathyroïdisme qui a précédé une nouvelle exacerbation de la maladie.

Cas 2 - M. B....., Syrienne, célibataire âgée de 54 ans, est admise à l'Hôpital le 14 juin 1937. Jusqu'en 1924 elle est apparemment en bonne santé et travaille régulièrement. En février 1924, elle fait une chute et se fracture le fémur gauche. Elle est hospitalisée en raison d'un retard de consolidation. Depuis cette date elle est confinée au lit.

Lorsqu'elle est admise à l'hôpital en 1924, on note des déformations et tuméfactions osseuses aux deux jambes et à l'humérus gauche. Il existe une augmentation des phalanges terminales avec un certain degré de fixation des doigts en flexion. Les radiographies

osseuses montrent des images de décalcification et le diagnostic d'ostéomalacie est porté. La période correspondant aux treize années suivantes est caractérisée par la survenue répétée de fractures des jambes, des bras et des côtes, et par le développement de déformations particulièrement au niveau des jambes. Elle se plaint de douleurs de façon intermittente mais celles-ci n'ont jamais constitué le symptôme majeur.

En 1931 et en 1933, elle présente deux épisodes d'hémiplégie droite associée à une aphasie partielle, apparemment due à une hémorragie cérébrale. Au cours de l'un de ces accidents survient un spasme carpien unilatéral évoquant une crise de tétanie qui ne répond cependant pas à la thérapeutique calcique. Dans les antécédants, absence de colique néphritique, polyurie, polydipsie et de troubles gastro-intestinaux en dehors d'une constipation. Les examens de sang pratiqués en 1934 et 1935 montrent une hypercalcémie à 140 et 145 mg/l mais la phosphorémie est normale. L'analyse d'un nouvel échantillon de sang en 1937 montre une hypercalcémie associée à une hypophosphorémie. Les phosphatases alcalines sont normales.

Lorsqu'elle entre à l'Hôpital en 1937, elle présente des déformations extrêmes, frappantes, de l'hyperparathyroïdisme terminal. Les jambes sont atrophiées, difformes. Le bassin est incliné, basculé sur la gauche et très déformé. Les deux bras sont également très altérés. Il existe une cyphose dorsale. Le sternum est projeté en avant par l'aplatissement du thorax dans le sens latéro-latéral. Toutefois le crâne est élargi comme on le voit dans la maladie de Paget. Le menton tombe sur le sternum en raison de la brièveté du cou. Les muscles interosseux des deux mains sont atrophiés, les phalanges distales sont en flexion, mais il n'y a pas de déformation en massue des doigts. Il existe un prognatisme marqué, sans évidence de tumeur osseuse des mâchoires. De nombreuses dents sont tombées. Les autres sont cariées. Elle ne souffre pas lorsqu'elle reste immobile dans son lit. Les os des membres inférieurs sont toutefois extrêmement sensibles

à la pression. La palpation des bras, des côtes et de la colonne vertébrale est également douloureuse. Une masse nodulaire est palpable au niveau du cou, à gauche.

Les examens d'urine sont normaux à l'exception d'une augmentation intermittente du débit d'hématies/minute. L'excrétion de P.S.P. est de 37% en 24 heures. L'hypercalcémie et l'hypophosphorémie persistent mais les phosphatases alcalines sont toujours normales. Après une période préalable de 5 jours de diète calcique, l'étude de la balance du calcium montre que, contrairement aux cas habituels d'hyperparathyroïdisme actif, l'excrétion de calcium dans les urines n'est pas excessive.

Les radios du squelette montrent une décalcification généralisée extrême, particulièrement au niveau des os des membres inférieurs dans lesquels on découvre de nombreux kystes. Des images kystiques sont également notées dans le bassin, déformé et décalcifié, de même que dans les côtes qui, comme les autres os, sont le siège de nombreuses fractures. Les vertèbres présentent un aspect de "verre dépoli". Ces caractères sont considérés comme typiques de l'hyperparathyroïdisme avancé. La voûte crânienne, d'autre part, est épaissie de façon régulière et le siège d'une sclérose diffuse ; il lui manque cependant l'aspect ouaté caractéristique de la maladie de PAGET. Il n'y a pas de lithiase rénale. L'exploration chirurgicale, le 9 juillet 1937, permet de découvrir une tumeur de 3 x 1,2 x 0,5 cm qui siège au niveau du pôle inférieur de la thyroïde et s'étend en arrière du manubrium sternal. Après l'ablation de cette tumeur, le taux de calcium sanguin tombe rapidement sans que surviennent des signes de tétanie. L'examen de la pièce confirme qu'il s'agit d'un adénome composé essentiellement de cellules principales avec quelques cellules claires, et de nombreuses cellules éosinophiles.

⁴Après l'intervention la malade reprend du poids et des

forces et est capable de se mouvoir, dans un fauteuil roulant.

CONCLUSIONS : Le tableau clinique est ici celui d'un hyperparathyroïdisme classique, avec ses déformations osseuses extrêmes. Seul le crâne présente un aspect pagétoïde : crâne élargi, siège d'une sclérose diffuse, ne revêtant pas toutefois l'aspect ouaté caractéristique de la maladie de PAGET ; les phosphatases alcalines sont normales après l'intervention. C'est l'aspect du crâne parathyroïdien décrit plus tard par ELLIS et HOCHSTIM et que l'auteur signale avoir déjà observé chez des hyperparathyroïdions opérés.

Cas 3 - Mme L. L....; ménagère, 48 ans, entre à l'hôpital presbytérien en 1930 pour traitement d'une obésité. L'examen physique met en évidence une courbure marquée du tibia droit avec sensibilité légère. La malade déclare qu'en 1920, sont apparues des douleurs du bas du dos et du genou droit. La douleur lombaire disparaît en partie, mais celle du genou droit s'aggrave, et n'est pas améliorée par la physiothérapie. En 1922, la courbure du tibia droit semble augmenter et, en 1925, une boiterie et une difficulté à la marche apparaissent. Elle n'a pas observé d'augmentation du périmètre crânien. On ne note, dans les antécédents, ni fracture, ni colique néphrétique, ni diminution de l'audition.

Les radiographies du tibia droit, en 1931, montrent outre la courbure antéro-latérale, un épaississement du cortex et des trabéculations irrégulières et grossières. Le tiers moyen du fût tibial semble être le siège d'aires de densité diminuée. L'interprétation des films est en faveur d'une ostéite fibro-kystique ou d'une maladie de PAGET. Le calcium sérique est à la limite de la normale (109 mg/l.)

En 1931, des radios du crâne découvrent de nombreuses taches arrondies, manifestement pathologiques, d'opacification augmentée, envahissant la plus grande partie du crâne ; il existe également un

épaississement du plancher de la fosse antérieure.

Ces modifications sont alors considérées (et maintenant aussi d'ailleurs) comme typiques de la maladie de PAGET. De plus, il existe dans la région occipitale une aire d'ostéoporose circonscrite, fait fréquemment constaté dans la maladie de PAGET. Ce diagnostic est alors retenu. En raison des douleurs persistantes du tibia droit, et de céphalées, on pratique des séances de radiothérapie sur le tibia et le crâne qui n'apportent pas le résultat escompté. La malade est alors perdue de vue.

En 1935, au cours d'une étude des modifications sanguines dans l'ostéoporose circonscrite, cette malade est retrouvée et son sérum analysé.

Les résultats montrent, de façon inattendue, la présence d'une hypercalcémie (109 et 129 mg/l) et d'une hypophosphorémie (19 mg/l), en même temps qu'une augmentation prévue du taux d'activité des phosphatases alcalines (31,4 U. B.) Ces résultats suggèrent un hyperparathyroïdisme plutôt qu'une maladie de PAGET. La reprise de ces examens en mars 1936 confirment ces découvertes. De nouvelles radiographies de tout le squelette ne montrent, cependant, ni décalcification généralisée, ni images pseudo-kystiques. Le tibia droit montre de nouveau un cortex épaissi de façon diffuse et une trabécule striée grossièrement typique de maladie de PAGET. L'apparence ouatée caractéristique du crâne ne ressemble pas à l'aspect tacheté, grenu, fin, habituellement rencontré dans l'hyperparathyroïdisme. L'aire d'ostéoporose circonscrite est maintenant presque complètement remplacée par un os scléreux.

En raison de ces désaccords, la patiente est admise dans le service, en juillet 1936, pour examens complémentaires. Elle se plaint surtout à ce moment, de douleurs diffuses dans les deux genoux, les hanches, les bras et les lombes. La marche est devenue si pénible et

si douloureuse qu'elle ne peut plus parcourir que de courtes distances. La courbure du tibia s'est accentuée, entraînant un raccourcissement de la jambe droite et une inclinaison du bassin. Les céphalées occipitales intenses sont de nouveau présentes. Elle se sent faible et se fatigue très vite. Parmi les signes négatifs, il faut retenir l'absence de fracture, de colique néphrétique, de polyurie et de polydipsie, de troubles gastro-intestinaux et d'augmentation du volume du crâne.

A l'examen physique, on note une obésité (100 kilos) et un périmètre occipito-frontal de 60,5 cm, chez une femme flegmatique de 54 ans qui présente en outre une bosse pariétale problématique, une cyphose non douloureuse de la partie supérieure et moyenne de la colonne dorsale. La courbure tibiale droite s'accroît et est maintenant douloureuse de façon permanente. Il n'existe pas d'autres déformations, notamment pas d'aspect en massue des doigts. Le reste de l'examen est négatif. En particulier il n'existe pas de masse palpable au niveau du cou. Les analyses d'urine sont normales, les troubles phosphocalciques identiques à de nombreux contrôles. La balance calcique est nettement déficitaire en raison d'une calciurie marquée : moyenne de 539 mg par jour pendant trois jours pour une prise alimentaire de calcium de 95 mg par jour pendant l'épreuve et les 8 jours qui la précèdent. Le pourcentage du calcium excrété dans les urines est de 79,4.

Ces résultats typiques d'hyperparathyroïdisme, ne concordent pas avec la balance calcique normale habituelle du PAGET non compliqué.

L'exploration des parathyroïdes est donc effectuée le 7 octobre 1936. Les glandes parathyroïdes inférieures sont retrouvées des deux côtés, modérément augmentées, mais non pathologiques. Au siège de la parathyroïde supérieure gauche une tumeur de 2,5 x 1,5 x 1 cm est découverte et enlevée. Les coupes histologiques montrent un

adénome parathyroïdien très vascularisé, composé principalement de cellules claires avec des cellules éosinophiles éparpillées irrégulièrement, et quelques rares cellules oxyphiles. Refoulé contre la capsule, un vestige de glande parathyroïde, apparemment normal est observé.

Les suites post-opératoires sont normales, conjointement à une chute du calcium qui revient à la normale mais non en dessous, la patiente se plaint, le deuxième jour après l'intervention, de picotements et d'engourdissement des doigts et d'une légère rigidité de la musculature faciale. Les symptômes disparaissent rapidement avec l'administration de calcium. Elle sort de l'hôpital en 1936. L'état de la malade s'améliore par certains côtés après l'intervention. Mais le résultat final, après huit mois, n'est pas satisfaisant. Les douleurs dans les bras disparaissent mais reviennent plus tard. Les douleurs des deux genoux, des hanches et des lombes persistent. Celles-ci sont dues d'une part à l'augmentation des activités de la malade, et, par ailleurs, à des troubles statiques : mauvaise répartition du poids chez cette femme obèse, due aux pieds plats, et à la persistance d'une déformation extrême du tibia droit. Un appareil orthopédique ne serait d'aucune utilité. Une ostéotomie est envisagée.

Les radiographies pratiquées trois mois après l'intervention ne montrent aucun changement. Calcium et phosphore sériques sont revenus à la normale. L'activité des phosphatases alcalines, suivies avec un grand intérêt, n'ébauche aucun recul six mois après l'intervention. Nos cas typiques d'hyperparathyroïdisme, signalent les auteurs, amorcent une diminution de l'activité phosphatasique au bout de cette période, bien que celle-ci ne revienne à la normale qu'après un laps de temps d'au moins un an.

CONCLUSION : L'ostéoporose circonscrite du crâne dans la région occipitale, l'aspect ouaté caractéristique de PAGET et l'aspect radiolo-

gique du tibia offrent les critères couramment acceptés pour assurer le diagnostic de maladie de PAGET. La calcémie est normale haute, équivoque, mais non répétée. L'hyperparathyroïdisme n'est découvert que 4 ans plus tard au cours d'une étude systématique du bilan phosphocalcique chez des sujets ayant présenté une ostéoporose circonscrite du crâne. L'association est ici indiscutable.

J - Observation de J. H. COUCH M. A., M. B. (TOR), F. R. C. S. (Ed & C.)
et H. F. ROBERTSON, M. B. (TOR), B. Sc. (Med), F. R. C. S. (C.)
Toronto.

Mme Hick, 64 ans, fait une chute sur la hanche droite en avril 1939 ; elle ne présente que des contusions légères. Elle poursuit ses activités lorsque son médecin lui conseille de faire des examens radiographiques de la hanche en raison de la persistance de la douleur et d'un endolorissement permanent des deux membres inférieurs. A l'examen qui précède les clichés, on note seulement une sensibilité modérée du grand trochanter droit et une limitation, d'ailleurs discutable, de l'articulation coxo-fémorale droite. La radio de la hanche atteinte montre des changements osseux d'ostéite fibro-kystique. De plus, on note des dépôts d'os nouveau sous le cortex du fémur et en certains endroits du bassin. A la lueur de ces images la malade est alors réexaminée.

L'existence d'un passé de douleurs osseuses avec diminution de la taille depuis quelques années (8 cm), sans changement du périmètre crânien, d'une diminution progressive de la force musculaire, d'un épuisement général allant de pair avec un amaigrissement de 15 kgs, une perte de l'appétit, et des épisodes de nausées et de constipation, enfin l'existence d'une tumeur de la région antéro-latérale droite du cou font suspecter la présence d'un hyperparathyroïdisme. La patiente est alors hospitalisée à l'Hôpital de TORONTO.

L'examen, en dehors de signes d'insuffisance cardiaque en relation avec une insuffisance mitrale ancienne, est négatif. En particulier, il n'existe aucun signe d'insuffisance rénale.

Des clichés de tout le squelette montrent une décalcification de tous les os longs et des vertèbres, mais celles-ci ne sont pas affaissées ; aucune image kystique n'est décelable sauf au niveau du bassin et du fémur. Les radios du crâne sont typiques de l'hyperparathyroïdisme avec de larges zones tachetées de décalcification sans zone de recalcification récente, et sans l'aspect ouaté typique de la maladie de PAGET. L'épaississement de la voûte crânienne avec séparation des tables interne et externe est également remarqué comme on le voit communément dans l'hyperparathyroïdisme.

Sur le plan biologique la calcémie est élevée à 113 et 125 mg/l. de même que les phosphatases alcalines à 60 et 86 U. KAY ; le phosphore sanguin est effondré et varie entre 14 et 25 mg/l. Avec un régime pauvre en calcium la balance calcique est négative.

Ces données, de concert avec la clinique, la radiologie et la présence d'une masse dans la région cervicale, parachèvent le diagnostic d'hyperparathyroïdisme.

L'intervention sous anesthésie locale permet de découvrir une volumineuse tumeur de 3 x 2 x 1,5 cm en arrière du pôle inférieur droit de la thyroïde. L'examen microscopique affirme le caractère parathyroïdien de la tumeur constituée essentiellement de cellules de type oxyphile mêlées à de volumineuses cellules claires.

Les suites opératoires sont excellentes, la patiente se lève et marche le deuxième jour, le calcium et phosphore sanguins se normalisent, les phosphatases alcalines baissent progressivement, la balance calcique devient positive, on apprécie sur les radiographies la recalcification des os avec oblitération des aires de formation kystique.

CONCLUSIONS : La pluralité des signes digestifs et généraux associés aux douleurs, à la diminution de la taille et aux troubles du métabolisme phospho-calcique ne bernent pas les auteurs qui interprètent d'emblée les images osseuses comme un aspect pagétoïde d'hyperparathyroïdisme.

K - Observation de François PAGE, M. D., M. R. C. P. (94).

Un comptable âgé de 56 ans, en bon état général, est hospitalisé le 8 octobre 1953. Une histoire de diarrhée graisseuse et de selles mousseuses depuis 8 mois, plus récemment une perte de poids avec vagues douleurs abdominales hautes, enfin la survenue récente de vomissements le matin et de fatigue anormale, évoquent le diagnostic de stéatorrhée, vraisemblablement d'origine pancréatique. Depuis 3 ans il souffre d'une thrombose coronarienne et en juin 1953 il consulte un ophtalmologiste, pour une baisse soudaine de la vision de l'oeil droit, qui conclut au diagnostic d'hémorragie rétinienne. La vue s'améliore sensiblement sous traitement.

A l'interrogatoire, il reconnaît avoir un bon appétit et un penchant pour l'alcool, sa consommation journalière comprenant une douzaine de cocktails, une bouteille de vin, une liqueur après les repas, voire plus à l'occasion. Il suit ce régime depuis plusieurs années, mais depuis le début de ses troubles il boit moins. Il note une certaine dyspnée à l'effort et présente un oedème modéré des chevilles, mais pas de douleur des membres, ni paresthésie, ni crampe. Il n'a jamais eu d'ictère. Depuis quelques mois, est apparue une nocturie l'obligeant à se lever environ toutes les deux heures pour évacuer une quantité notable d'urine pâle.

A l'examen : homme obèse, avec varicosité des pommettes ; l'abdomen est protubérant mais non tympanique. Il n'existe pas de signes évident d'amaigrissement récent. Le seul signe physique frappant est l'augmentation du volume du foie qui est de consistance ferme

et déborde de quatre travers de doigts le rebord costal.

Le diagnostic posé est celui de stéatorrhée pancréatique et de cirrhose du foie, les deux maladies étant la conséquence de l'éthylisme confirmé et ancien. Des investigations pour établir ce diagnostic sont entreprises. N. F. S. et urée sanguine sont normales, les protéines plasmatiques légèrement abaissées (57 g./l. dont 35 g. d'albumine). Le taux d'absorption des graisses est légèrement inférieur à 50%, confirmant le diagnostic de stéatorrhée. Les examens de routine du calcium et du phosphore sériques donnent des taux respectifs de 140 et 13 mg/l. ; des taux semblables sont constatés à des examens répétés. Ces découvertes et un taux de phosphatases alcalines élevé à 30 unités évoquent la possibilité d'un hyperparathyroïdisme. Une radio de l'oesophage est normale. Une lithiase rénale et pancréatique est découverte sur un cliché standard de l'abdomen, qui montre également une maladie de PAGET d'intensité modérée de l'iliaque droit. Une U. I. V. et une radio des voies biliaires montrent une élimination pauvre du produit de contraste. Les radios des membres révèlent une ostéoporose discutable mais, par contre, la présence de dépôts notables de calcium au niveau des ligaments et des articulations.

Les investigations urinaires confirment que la diurèse nocturne est plus abondante que pendant le jour et que la densité urinaire est basse. Le pouvoir de concentration des urines sous restriction d'absorption liquidienne demeure modérée. Aucune substance anormale n'est retrouvée dans les urines qui sont, par ailleurs, stériles. Le test de SULKOWITZ est négatif et la calciurie des 24 heures normale.

Ces investigations concourent plus à obscurcir le diagnostic qu'à l'établir. Celui de stéatorrhée est confirmé de même que la présomption de l'origine pancréatique. Aucun élément n'a été trouvé en faveur du diagnostic de cirrhose du foie, mais les investigations biochimiques et radiologiques suggèrent, par contre, l'existence d'une

maladie de PAGET de l'iliac droit et probablement d'un hyperparathyroïdisme.

La condition du malade s'améliore alors : la diarrhée cesse, les douleurs abdominales disparaissent et le patient accuse une certaine reprise de poids. Il sort de l'hôpital sur sa propre demande, mais consent à y entrer de nouveau quelques semaines plus tard pour subir d'autres investigations et éventuellement une exploration des glandes parathyroïdes. Le jour de son départ, un examen des urines révèle la présence d'une mélanurie importante.

Trois semaines après le patient présente une asthénie considérable, un ictère intense, une ascite avec oedème très important. Son teint est celui de l'insuffisant hépatique au stade terminal.

Dans les quinze jours qui précèdent la mort, le foie augmente considérablement jusqu'à occuper la totalité de la fosse iliaque droite. Une tumeur de couleur grise et de surface lisse est visible au fond d'oeil dans l'oeil droit, caractéristique d'un mélanome malin. Il meurt le 21 décembre 1953.

DISCUSSIONS des AUTEURS : Entre la période de sortie et de réadmission, plusieurs interprétations ont été données à propos des modifications biochimiques du calcium et du phosphore de ce malade, et de l'éventualité chez lui d'un hyperparathyroïdisme.

Certains pensent que l'association d'une lésion ostéolytique active comme celle de la maladie de PAGET et d'une stéatorrhée chez le même patient peuvent, théoriquement, entraîner des perturbations biologiques comparables à celles trouvées chez ce malade. Ils estiment que, la stéatorrhée, aggravant le déficit en Vit. D., peut déterminer une élévation de la clearance du phosphore et un abaissement du taux de phosphore plasmatique et de la clearance rénale calcique, responsables d'une excrétion urinaire peu élevée, même en présence d'un

calcium sanguin haut. Ils supposent que la lyse osseuse active due à la maladie de PAGET, telle qu'elle existe chez ce patient, libère le calcium et le phosphore dans le sang, et que le niveau de la calcémie s'élève en raison de la clearance rénale basse, tandis que le phosphore est aisément excrété. Le taux élevé des phosphatases alcalines leur semble justifié par la maladie de PAGET.

En raison de cette théorie, le diagnostic anté-mortem porté finalement est celui d'une stéatorrhée pancréatique associée à une maladie de PAGET, responsable des modifications biochimiques suggestives d'hyperparathyroïdisme, et à un mélanome malin de l'oeil droit avec métastase hépatique secondaire.

A l'examen post-mortem, un nodule mélanique de 6 cm de diamètre était trouvé dans l'oeil droit. Le foie énorme, noir, pesait ONZE livres. Le pancréas était le siège d'une lithiase dont un calcul obstruait le canal pancréatique principal. Il existait, en outre, une lithiase rénale du rein gauche qui présentait également un petit adénome cortical qui avait été récemment le siège d'une hémorragie, laquelle en s'étendant avait entraîné un hématome rétropéritonéal, cause immédiate de la mort. La maladie de PAGET de l'iliaque était confirmée.

Seule une parathyroïde était retrouvée, elle avait un diamètre de près de 2 cm. A l'examen microscopique, l'aspect du tissu sécrétant permettait d'affirmer, sans aucun doute, que cet adénome actif était responsable des modifications biologiques de l'hyperparathyroïdisme.

CONCLUSIONS : Au total, chez un sujet de 56 ans, éthylique invétéré, on soupçonne tout d'abord une stéatorrhée pancréatique et une cirrhose du foie. L'hépatomégalie considérable est finalement reconnue comme une métastase d'un mélanome malin de l'oeil droit. Au cours de l'examen sont découverts par ailleurs une maladie de PAGET et un hyperparathyroïdisme que confirme l'examen histologique post-mortem.

L - Observation de H. C. PLATTNER, R. SCHERER, E. HATSSER et P. ROHRER.

Melle G. N....., 67 ans, entre à la clinique médicale universitaire, le 26 septembre 1962, avec le diagnostic de Coxarthrose bilatérale. Depuis 1956, elle se plaint de douleurs des hanches et des genoux.

En 1958, une radiographie du bassin montre des remaniements osseux interprétés comme coxarthrose bilatérale compliquant "une maladie de PAGET touchant les os du bassin, mais respectant la colonne lombo-sacrée ainsi que les fémurs."

Dès lors, elle reçoit régulièrement des traitements physiothérapiques et c'est pour une nouvelle cure qu'elle est à nouveau hospitalisée. L'état général est excellent :

Poids 65,5 kgs

Taille 160 cm

La malade ne se plaint que de douleurs de hanches.

A l'examen du système ostéo-articulaire, on note une discrète cyphose dorsale. Les mouvements d'abduction de la cuisse et de rotation des hanches sont limités. Il n'y a aucune douleur osseuse, aucune déformation des os longs.

EXAMEN de LABORATOIRE :

Urines normales

Vitesse de sédimentation globulaire 3,7 mm (WESTERGREEN).

Le diagnostic de coxarthrose associée à une maladie de PAGET paraît devoir être retenu, mais les investigations complémentaires posent de nouveaux problèmes.

Le dosage du calcium sanguin est trouvé à 13,4 mg/l. et, vérifié à trois reprises dans la semaine, se situe invariablement entre

13, 13,8 mg %. Parallèlement, le taux du phosphore donne des valeurs normales entre 28 et 36 mg/l, tandis que les taux de phosphatases s'élèvent à 14,6 et 15,8 U. BODANSKY.

La calciurie sous régime hypocalcémique de SNAPPER oscille entre 100 et 335 mg/24 h.

Les épreuves de fonction rénale donnent une élimination de P. S. P. à 40% et une densité urinaire oscillant entre 1002 et 1012. La clearance à la créatinine endogène est calculée à 69 ml/m.

L'E. C. G. est normal avec un espace Q. T. à 0,32" pour un rythme à 80 par minute.

L'examen ophtalmologique est normal. Il n'y a pas de kératite.

La découverte de l'hypercalcémie incite à faire des radiographies étendues du squelette et permet de constater les faits suivants : au niveau du bassin on observe des remaniements osseux intenses rigoureusement circonscrits au bassin. La protrusion acétabulaire bilatérale paraît secondaire à l'atteinte iliaque. La localisation des lésions et leur caractère circonscrit évoquent nettement une maladie de PAGET, plus qu'une maladie de RECKLINGHAUSEN.

Le crâne est le siège d'atrophie osseuse d'intensité moyenne avec aspect moucheté non caractéristique de la convexité.

Les os longs (bras, avant-bras, poignets, mains, cuisses et jambes) ne montrent pas de lésions pathologiques en dehors d'une atrophie diffuse en rapport avec l'âge de la maladie. (A posteriori, le diagnostic étant connu, il faut relever que l'atrophie osseuse au niveau des fémurs était très marquée avec quelques discrètes images de résorption).

En raison de ces anomalies, il est décidé de pousser

l'exploration des parathyroïdes au point de vue biologique et histologique.

Après six jours de régime de SNAPPER avec une calciurie oscillant entre 900 et 320 mg/24 heures, on détermine l'index de résorption tubulaire du phosphore, généralement considéré comme l'épreuve biologique la plus fidèle pour le diagnostic de l'hyperparathyroïdie.

La diurèse est de 1,25 ml/min. La clearance du phosphore de 15,0 ml/min. et la clearance de la créatinine de 69 ml/min.

L'index est abaissé à 78%, pour des valeurs normales situées entre 88 et 94% selon SCHAAF, qui trouve toutefois dans l'hyperparathyroïdie des valeurs situées entre 50 et 65%.

Dans le même temps, on pratique une biopsie de la crête iliaque. Le diagnostic anatomique conclut à une maladie de PAGET à un stade très actif. Les aspects en mosaïque sont rares, mais ont été observés.

Le matériel osseux est essentiellement constitué par de l'os fibrillaire. De telles images s'observent dans des cas de PAGET indiscutables. Les caractères morphologiques de ce remaniement osseux paraissent ceux d'une maladie de PAGET et non pas d'une maladie de RECKLINGHAUSEN. La moëlle osseuse est par ailleurs richement vascularisée. Nous nous trouvons donc en présence de données radiologiques et histologiques parlant en faveur d'une maladie de PAGET, face à une hypercalcémie persistante et même en augmentation à 15,3 mg % avec par ailleurs, une calciurie relativement élevée, mais un index de réabsorption tubulaire du phosphore équivoque.

Vu l'excellent état de la malade, on hésite à pratiquer une exploration chirurgicale des parathyroïdes avant d'avoir rassemblé d'autres éléments.

Un test de DENT est pratiqué du 10 au 17 octobre. L'administration quotidienne de 30 mg de Prednisone n'entraîne aucune chute de la calcémie, ce qui plaide en faveur d'une hyperparathyroïdie.

Une nouvelle détermination de l'index de réabsorption tubulaire du phosphore avec un débit urinaire meilleur donne, cette fois, une valeur nettement pathologique de 31%.

L'exploration chirurgicale du cou est enfin décidée, mais brutalement, deux jours avant la date choisie pour l'intervention, la malade devient somnolente, puis comateuse.

La calcémie s'élève à 22 mg/100 ml. Les perfusions glucosées abondantes, additionnées de versénate trisodique, conditionne une diminution de la calcémie à 18,6 mg/100ml, sans entraîner d'amélioration clinique totale. Le décès survient en choc à la suite des troubles cardiaques et humoraux consécutifs à la crise parathyroïdienne aiguë.

AUTOPSIE - (A 735/62)

Un examen sérieux du médiastin et du cou ne permet pas de découvrir de parathyroïde ectopique. Deux adénomes naissent à partir des glandes supérieure gauche et inférieure droite et pèsent respectivement 259 et 1 750 mg. Leur consistance est molle et, à la coupe, leur parenchyme apparaît jaune pâle, parsemé de petites plages hémorragiques. Au microscope on trouve une structure en cordons de cellules claires qui voisinent avec des oncocytes éosinophiles peu nombreux. Des zones de nécrose et d'hémorragie sont visibles. Par ailleurs, on découvre une adénomatose surrénalienne et hypophysaire ainsi que des complications de l'hypercalcémie : néphrocalcinose, calcinose gastrique, pulmonaire, cardiaque et pancréatique.

CONCLUSION : Une coxarthrose bilatérale constitue le seul signe clinique chez cette patiente. Le bilan phosphocalcique est celui de l'hyperparathyroïdisme. Les clichés évoquent le PAGET. La paraïdectomie

confirme l'hyperfonctionnement de cette endocrinopathie. Toutefois, au contraire de ce que pensent les auteurs, la biopsie osseuse avec fibrose médullaire, vascularisation riche et surtout ébauches d'images en mosaïque confirment l'existence d'une maladie de PAGET. Ces caractéristiques ne peuvent être, en effet, interprétées comme équivoques et inhabituelles dans l'hyperparathyroïdisme. Elles déterminent au contraire la certitude de la présence de ces deux maladies qui évoluaient conjointement.

M - Observation de Robert E. ROCKNEY, M. D. Charles R. KLEEMAN et Morton H. MAXWELL.

Une femme de race blanche âgée de 78 ans est hospitalisée à LOS ANGELES à la suite d'une syncope. Elle a déjà présenté deux crises analogues au cours des 4 derniers mois. A son entrée elle est dans un état léthargique.

ANTECEDENTS : En 1936, elle est hospitalisée une première fois dans ce même hôpital pour douleurs fréquentes du flanc gauche accompagnées de dysurie. Elle affirme avoir éliminé des calculs rénaux depuis 1918, et présente de fréquents épisodes d'infection urinaire avec douleurs des flancs, surtout à gauche.

En 1934, elle avait subi l'ablation chirurgicale d'un calcul du bassin du rein gauche. Bien que la radio, en 1936, ne montre pas de lithiase au niveau du rein droit, des clichés exécutés en 1937 révèlent des calculs rénaux bilatéraux et de l'uretère gauche.

En 1942, elle subit une mamectomie pour carcinome du sein. Régulièrement suivie par la suite, aucune manifestation de récurrence n'apparaît.

En 1952, une U. I. V. montre de volumineux calculs du rein droit sans opacification des voies excrétrices. Le rein gauche élimine

bien le produit de contraste mais le bassinot est un peu dilaté et les calices sont émoussés. La patiente continue de présenter des épisodes d'infection urinaire jusqu'en 1957.

Deux mois avant son admission, un dosage de calcium sérique pratiqué pour la première fois était à 118 mg/l et le phosphore sérique à 33 mg/l. A son entrée elle ne suit qu'un traitement toni-cardiaque.

L'examen physique est normal en dehors de signes accusés d'insuffisance cardiaque.

L'E. C. B. des urines montre quelques bactéries et 5 à 10 polynucléaires par champ. Les valeurs de la calcémie oscillent entre 147 et 158 mg par champ, celles de la phosphorémie sont de 18 et 19 mg/l. Les phosphatases alcalines sont à 9,4 U. K. A. La calciurie des 24 heures est de 890 mg, le calcium diffusible varie de 88 à 95 mg/l. la clearance du phosphore est de 18 et 33 ml/minute à trois examens successifs, celle de la créatinine est de 36 et 73 ml/minute, celle du calcium à 11 et 23 ml/minute.

Les radios du crâne montrent un contour brachy-céphalique avec des modifications évoquant un PAGET. Un examen attentif du squelette montre seulement une déminéralisation généralisée avec un aspect fin du dessin trabéculaire non incompatible avec l'âge de la patiente. Il n'y avait pas d'autres anomalies radiologiques tant en faveur d'un PAGET que d'un hyperparathyroïdisme. A l'E. C. G. pas de signe d'hypercalcémie.

L'état léthargique s'améliore pendant les deux premières semaines d'hospitalisation mais au dix huitième jour, la malade devient brutalement somnolente et fébrile et le demeure en dépit d'un traitement antibiotique massif. La ponction lombaire faite le trente sixième jour ne montre pas d'anomalie dynamique et le liquide céphalo-

rachidien est normal. Elle meurt trois jours plus tard.

A l'autopsie un adénome parathyroïdien de 3 cm de long est localisé dans la région du hile pulmonaire gauche. Il est constitué essentiellement à l'examen microscopique de cellules oxyphiles avec quelques cellules principales dans de rares plages isolées. Les trois autres parathyroïdes sont normales.

L'examen histologique des coupes du crâne est compatible avec le diagnostic de maladie de PAGET. Il n'y a aucune plage de tissu mou ni métastase du carcinome du sein opéré. Le rein droit est décrit comme un sac de pus avec des éléments de dégénérescence tubulaire et glomérulaire. On note par ailleurs une néphro-calcinose.

Le rein gauche pèse 160 grammes et présente des signes de dégénérescence hyaline glomérulaire modérée.

CONCLUSIONS : Il s'agit ici d'une forme rénale pure avec pyélonéphrite, lithiasse et insuffisance rénales, évoluant depuis 39 ans, associée à une maladie de PAGET certaine et à un carcinome du sein. L'adénome découvert est de type oxyphilo.

Le type histologique de l'adénome est assez surprenant si l'on s'en rapporte à CASTELMAN (18) qui affirme n'avoir jamais vu d'hyperparathyroïdisme actif en relation avec un adénome à cellules oxyphiles sur une revue de 100 cas d'hyperparathyroïdisme ; mais corrobore cependant l'opinion de SHELDON et SOMMERS (120) qui, collectionnant 25 cas de la littérature et 6 cas personnels d'adénomes oxyphiles, objectivent 8 cas d'ostéite fibreuse avec hyperparathyroïdisme.

QUATRIEME CHAPITRE

=====

DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES

DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES

DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES

Dans les 16 observations de la littérature que nous venons de relater et dans la nôtre :

Nous pouvons affirmer que 15 des malades étaient porteurs d'un hyperparathyroïdisme, puisqu'un adénome parathyroïdien devait être découvert, soit à l'intervention, et son ablation a ramené le taux du calcium et du phosphore sériques à la normale au décours de l'acte opératoire, soit post-mortem (dans 3 cas.)

Pourtant dans bon nombre de ces observations le diagnostic opératoire a été retardé, parfois de nombreuses années, avant que le diagnostic d'hyperparathyroïdisme ne soit établi. C'est que certaines difficultés peuvent apparaître, dont l'obstacle majeur réside dans l'interprétation des signes radiologiques. C'est alors que prennent toute leur valeur la clinique et les examens biologiques.

I - INTERPRETATION RADIOLOGIQUE.

Les manifestations radiologiques de l'hyperparathyroïdisme sont maintenant bien codifiées. Elles rendent le diagnostic assez souvent facile dans la majorité des cas, et sont facilement rattachées à leur cause pour qui sait les reconnaître. Elles correspondent vraisemblablement au mode évolutif le plus habituel de l'hyperfonctionnement parathyroïdien ; évolution d'un seul tenant, d'une à quelques années.

Pourtant les observations ci-dessus, prouvent qu'en certaines

occasions, elles soulèvent un problème diagnostique majeur avec la maladie de PAGET.

Comment évoquer alors l'hyperparathyroïdisme devant des images de maladie de PAGET ? Nous envisagerons deux cas :

1°) L'image radiologique est typique de la maladie de PAGET

C'était notamment le cas de notre malade, et de celui de ROSEN, qui présentaient tous deux un PAGET typique du crâne, du bassin, de la colonne et d'un fémur ; également de celui de GUTMAN (cas 3), qui avait un aspect ouaté typique de la majeure partie du crâne et en outre une ostéoporose circonscrite de la région occipitale, si caractéristique de la maladie de PAGET (72). Au total, 11 de ces malades avaient dès le premier examen radiologique des clichés typiques de maladie de PAGET, et chez 10 d'entre eux un adénome parathyroïdien actif était découvert à l'intervention. Simulation ou coexistence des deux syndrômes ? Qu'importe. La connaissance de cas semblables, bien que très rares, semble dicter la recherche d'un hyperparathyroïdisme devant toute image pagétique, au moins de façon sommaire : interrogatoire soigneux des troubles fonctionnels et des antécédents à la recherche de quelques signes de la série hyperparathyroïdienne ; dosage de la calcémie, qui comme nous le verrons demeure un des signes clé du diagnostic, et du phosphore inorganique ; biopsie osseuse pour s'assurer de la structure fibreuse de la moëlle et objectiver surtout l'aspect en mosaïque pathognomonique du PAGET.

Si l'enquête est négative à ce stade, il ne paraît pas utile de la poursuivre. Mais que le moindre incident survienne dans l'évolution, qu'un examen revienne suspect, la conduite à tenir est celle de mettre tout en oeuvre pour éliminer un hyperparathyroïdisme associé ou trompeur. C'est en tout cas l'attitude à suivre chaque fois que :

2°) L'image radiologique est pagétoïde, douteuse d'emblée

Elle n'apporte pas alors entièrement satisfaction au diagnostic de la maladie de PAGET.

Des images de ce type, mal connues jusqu'à ces dernières années, ont pourtant été remarquées vers 1930.

LIEVRE, dans sa thèse en 1931, (67) constate chez des hyperparathyroïdiens opérés que les symptômes de guérison se réduisent à des modifications osseuses touchant essentiellement le crâne "Enorme par son volume mais aussi tout autre point du squelette... "dans ce remaniement pagétoïde, la voûte du crâne, dont on ne peut "distinguer les tables, apparaît comme une paroi osseuse floue, dont "les limites sont peu visibles ; son image radiologique est formée "par des taches juxtaposées à contours nuageux..... c'est si l'on peut "dire une trop belle image pagétique.... les taches floues juxtaposées "ne figurent pas exactement l'aspect - en meringue - de la maladie de "PAGET. Elles sont plus irrégulières, d'opacité différente et ne présentent pas les anastomoses en réseau de la maladie de PAGET. En "d'autres points du squelette, le remaniement osseux évoque la maladie "de PAGET mais est plus désordonné ; aucune trabécule n'est plus "visible, et dans certains cas les contours osseux sont devenus d'une "extraordinaire irrégularité."

ALBRIGHT, ZIMMERMAN, SNAPPER et autres (113 - 118 - 119 - 128) observent des modifications identiques.

Ces mêmes observations sont encore remarquées chez des hyperparathyroïdiens typiques bénéficiant d'une guérison spontanée, comme en témoignent les observations de WILLICH et HIRSCH en 1929 (80 - 126) et celles de nombreux auteurs (53- 80 - 86). Dans de tels cas, la recalcification qui a suivi la guérison de l'hyperparathyroïdisme se fait avec un remaniement architectural, dont les images radiologiques ne peuvent être distinguées de celles observées après

ablation chirurgicale d'adénome parathyroïdien, et qui sont assez semblables à celles que l'on voit habituellement à la phase de sclérose de la maladie de PAGET. On ne peut cependant pas imputer ces images à cette maladie (5 - 39 - 53 - 82 - 87).

3°) Pathogénie.

Il est bien connu que l'évolution de l'hyperparathyroïdisme peut être agrémentée de rémissions suivies de nouvelles poussées : la comparaison des différents bilans pratiqués chez notre malade en apporte une nouvelle preuve. Les lésions osseuses constatées dans les observations que nous relatons sont vraisemblablement le fait, par analogie avec les cas guéris, décrits ci-dessus, d'un hyperparathyroïdisme évoluant sur un mode lent, par poussées, chacune d'elle étant suivie d'une rémission transitoire s'accompagnant d'un processus de recalcification.

ELLIS et HOCHSTIM (33) analysent ces images au niveau du crâne et donnent l'explication suivante : puisque la décalcification osseuse, en particulier dans la région sous-périostée, est un signe majeur d'hyperparathyroïdisme, il n'est pas surprenant que sur les radiographies, l'os cortical et la trabécule soient amincis et indistincts. En conséquence, le crâne prend l'aspect classique de verre dépoli, avec disparition du détail osseux particulièrement ~~nette~~ au niveau des lèvres des gouttières vasculaires et aux lisières interne et externe des tables.

Dans d'autres cas, de petites taches de décalcification localisée apparaissent. Les zones radio-transparentes sont noyées dans un squelette d'aspect feuilleté aux travées dissociées qui peuvent être innombrables, juxtaposées, pouvant réaliser au niveau du crâne un aspect granuleux caractéristique que LIEVRE (70) a décrit sous le nom d'ostéoporose granuleuse et auquel CAMP n'hésite pas à donner le nom de miliaire (17).

En plus des aspects de verre dépoli ou d'ostéoporose granuleuse peuvent alors apparaître des tâches de résorption osseuse de plusieurs centimètres de diamètre. Ces zones sont mieux individualisées rétrospectivement, lorsqu'un certain degré de recalcification

s'est fait jour : elles sont alors plus contrastées.

Si l'on ajoute à cela l'épaississement du crâne qui, depuis longtemps, est reconnu comme un signe éventuel d'hyperparathyroïdisme, la confusion radiologique avec la maladie de PAGET peut être facile.

En réexaminant les radiographies de 70 cas d'hyperparathyroïdisme opérés, dont 39 avec lésions osseuses, ces mêmes auteurs, découvrent chez 5 d'entre eux des lésions osseuses crâniennes sur les clichés pré-opératoires, dont le caractère essentiel est une sclérose localisée ou généralisée du crâne. Quatre de ces malades ont des phosphatases alcalines normales avant l'intervention, alors qu'elle sont augmentées dans les 34 autres cas.

D'autres auteurs observent ces mêmes aspects pagétoïdes sur la colonne (58 - 95), le bassin (5 - 53), et les os des extrémités (113).

TEMPLETON, JACONETTE et ORMOND (124) rapportent également deux cas d'hyperparathyroïdisme primaire, avec avant l'intervention, un aspect pagétoïde du crâne chez l'un, et de la colonne lombaire, du bassin et du crâne chez l'autre.

Ils donnent l'explication anatomo-pathologique suivante : l'augmentation de l'activité ostéo-clasique, sous la dépendance de l'hyperfonctionnement parathyroïdien, déclanche, en réponse, une augmentation de l'activité ostéo-blastique, par un mécanisme inconnu.

D'autre part, l'activité ostéo-clasique n'est pas uniforme en tous points du squelette. Lorsque celle-ci s'est manifestée pendant une durée déterminée, l'activité ostéo-blastique se fait sentir. Dans les aires de résorption extensive, l'augmentation de la réparation ostéo-blastique ne vient pas à bout de l'ostéoclasie. Par contre, ils supposent que dans les aires d'activité ostéoclasique modérée, la réponse ostéoblastique est disproportionnée. Il en résulte un dépôt

de couches de tissu ostéoïde exceptionnellement dense, et un épaississement anormal de la trabécule.

WEIMMANN et SICHER (125) proposent une théorie différente : en injectant des hormones parathyroïdiennes à des animaux pendant une période donnée, ils constatent une diminution progressive de l'action hormonale ; il peut s'établir alors éventuellement un certain équilibre entre l'apposition et la destruction osseuse. Ils suggèrent que l'animal élabore une hormone anti-parathyroïdienne. Une telle hormone n'a cependant pas encore été découverte.

Quoiqu'il en soit, des images pagétoïdes ou même pagétiques peuvent masquer un hyperparathyroïdisme. Les signes radiologiques de cette affection doivent donc en premier lieu être recherchés :

- La déminéralisation qui doit théoriquement se faire sentir sur la totalité du squelette (2) puisque l'hyperparathyroïdie est une maladie métabolique ; elle est en fait surtout sensible à la main (74), où, en dehors de la raréfaction osseuse, on peut observer un luxe inusité des détails avec élargissement des cavités médullaires des phalanges, amincissement du cortex (103), et parfois, effacement ou disparition de la houppe osseuse de la phalange terminale "sucée en sucre d'orge" (78).

- Les résorptions osseuses : minuscules lacunes des phalanges, situées sous le périoste, décrites par CAMP et OCHSNER (16 - 17), et mieux détaillées par PUCH (101 - 102) qui leur attribue moins un aspect de décalcification qu'un aspect particulier du lacis de la corticale, juste au contact du périoste et que STEINBACH a soulignées comme assez caractéristiques (121).

- La résorption de la partie externe des clavicules et des pubis au voisinage de la symphyse (20).
- Les déformations diverses rencontrées parfois au niveau des doigts : incurvation de la dernière phalange (52) ou hypocratisme digital (2 - patients 3 et 6 de la série d'ALBRIGHT).
- L'éventualité comme dans l'ostéomalacie, de stries de LOOSER - MILKMAN (24 - 38 - 45 - 51 - 64 - 97 - 111 -) Rappelons que la malade de LAW (cas 2) en présentait une.
- Enfin bien que non pathognomonique ni constante, la disparition de la lamina-dura des alvéoles dentaires, décrite par ALBRIGHT (1) et soulignée par STROCK (123) est un signe de grande valeur.

La découverte d'une image radiologique osseuse, qu'elle soit la traduction d'une maladie de PAGET typique ou seulement son reflet, nécessite une étude soignée des antécédents.

II - VALEUR DE LA CLINIQUE.

Le but de ce travail n'est pas de décrire la symptomatologie de l'hyperparathyroïdisme. Nous en avons d'ailleurs entrevu les grandes lignes dans le rappel historique. Nous remarquerons seulement que dans les observations rapportées au chapitre précédent, des signes cliniques d'hyperfonctionnement parathyroïdien étaient observés parfois de nombreuses années avant que le dérèglement endocrinien ne soit soupçonné. Ainsi pour n'en citer que deux, rappelons les exemples de la maladie de ROCKNEY qui avait des antécédents de lithiase urinaire depuis 34 ans, émaillés d'épisodes d'infection urinaire et de coliques

néphrétiques, et de la malade de COUCH qui avait une asthénie considérable, de multiples douleurs osseuses, une diminution de la taille de 8 cm, un amaigrissement de 15 kilos et de nombreux troubles digestifs depuis plusieurs années. Les symptômes majeurs sont suffisamment connus maintenant pour être rattachés à leur cause. On recherchera toutefois avec soin les petits signes évocateurs, tels que la soif, la constipation, la fatigue, l'hypotonie musculaire, l'accès dépressif, que le patient néglige souvent de signaler n'y étant pas attentif, et dont il ne prendrait conscience qu'après leur disparition, au delà de l'intervention, si lors de l'interrogatoire on n'attirait pas l'attention sur eux.

Nous avons rassemblé dans les tableaux V et VI l'ensemble des manifestations cliniques, radiologiques et histologiques constatées dans les 17 observations que nous avons relatées au moment où le diagnostic d'hyperparathyroïdisme conduisait à l'intervention.

TABLEAU V

	B S. P E R S O N N	K O N T O S	R O S E N	H I T C H C O C K	M A R T I N	LAW		K O H N	Z I M M E R M A N	L I E V R E	GUTMAN			C O U C H	P A G E	P L A T N E R	R O C K N E Y
						cas 1	cas 2				cas 1	cas 2	cas 3				
DOULEURS			+	+			+	+	+	+	+	+	+	+		+	
FATIGUE	+	+		+				+		+	+		+	+	+		
LITHIASE RENALE			+		+					+	+				+		+
PARESTHESIES			+	+			+							+			
INF. URINAIRE		+	+								+						+
CONSTIPATION			+					+				+		+			
POLYURIE POLYDIPSIE			+	+	+			+		+					+		
FRACTURE		+				+		+				+					
DIMINUTION FORCE MUSCULAIRE		+						+						+			
ANOREXIE		+	+											+			
NAUSEES			+											+			
TUMEUR CERVICALE			+									+		+			
VOMISSEMENTS			+												+		
DOULEURS ABDOMINALES	+														+		
COLIQUES NEPHRETQUES											+						+
DEFORMATIONS												+	+				
ANEMIE			+				+										
DIMINUTION de la taille														+			
DOULEURS EPIGASTRIQUES					+												
TROUBLES PSYCHIQUES		+															
NEPHRECTOMIE											+						
EPULIS			+														
INSUF. RENALE						+											
AMAIGRISSEMENT	+		+	+							+			+	+		

C= Coexistence
H=Hyperparathyroïd.
simulant un PAGET

C C C ? ? H H C C ? H H C H C C C

TABLEAU VI

	O B S. P E R S O N N	K O N T O S	R O S E N	H I T C H C O C K	M A R T I N	L A W		K O H N	Z I M M E R M A N	L I E V R E	G U T M A N			C O U C H	P A G E	P L A T N E R	R O C K N E Y
						cas 1	cas 2				cas 1	cas 2	cas 3				
SIGNES RADIOLOGIQUES																	
Typiques de PAGET	+	+	+		+	+	+	+	+	+			+		+	+	+
Pagétoïdes				+							+	+		+		+	
d'hyperparathyr.							+		+		+	+		+			
de déminéralisation généralisée		+	+				+	+			+	+		+			+
disparition de la lamina dura		+	+														
gros kystes							+				+						
petits kystes			+	+			+				+	+		+			
lésions des mains	+	+					+	+	+								
SIGNES HISTOLOGIQUES																	
typiques de PAGET	+	+	+					+							+	+	+
d'hyperparathyr.			+	+	+			+									
équivoques				+													
ACTIVITE DE LA MOELLE																	
hyper activité	+				+			+									
activité normale				+													
inactivité	+																
C=Coeexistence H= hyperparathyr. simulant un PAGET	C	C	C	?	?	H	H	C	C	?	H	H	C	H	C	C	C

III - EXAMENS BIOLOGIQUES

La surproduction de l'hormone **parathyroïdienne** entraîne une augmentation des ostéoclastes qui aboutit à la destruction osseuse, d'où libération dans la **circulation** sanguine de grandes quantités de calcium et de phosphore.

L'hormone parathyroïdienne étant douée, de surplus, d'une activité sur le tubule rénal dont elle abaisse le pouvoir de réabsorption du phosphore, il s'ensuit que l'**hyperparathyroïdisme** devrait se manifester par une hypercalcémie avec hypercalciurie, d'une hyperphosphaturie avec hypophosphorémie. Tels sont, en fait les quatre signes biologiques caractéristiques de l'**hyperparathyroïdisme** dont l'association est pathognomonique. Malheureusement leur association n'est pas fréquente, leur dissociation n'est plus un critère absolu de diagnostic, leur absence peut même être totale. Néanmoins, l'un d'eux, signe biochimique fondamental, est le plus fréquemment présent : l'**hypercalcémie**.

1 - LA CALCEMIE

A - DANS L'HYPERPARATHYROIDISME :

LIEVRE et Coll. (78) prônent que sa mesure doit être effectuée 5 fois lorsque le diagnostic est en voie d'être établi, et que son taux est assez fixe mais variable d'un sujet à l'autre.

Dans les 17 cas de la littérature que nous avons réunis, la calcémie était élevée, sauf dans un cas. La moyenne des diverses calcémies effectuées est comprise entre 150 et 165 mg/l chez 4 malades, entre 130 et 150 mg/l chez 4 autres, entre 118 et 130 mg/l dans 8 cas, entre 90 et 110 mg/l dans le cas d'HITCHCOCK.

Toutefois, cette hypercalcémie ne peut être un critère de certitude en faveur d'un hyperparathyroïdisme devant des images radiologiques de maladie de PAGET comme nous le verrons.

Enfin la calcémie peut être alternativement élevée et normale, vraisemblablement sous l'influence de poussées évolutives, ou s'effondrer brusquement par nécrose plus ou moins totale du tissu tumoral (78). Rappelons que dans notre observation la calcémie était à 110 mg lors de l'examen initial.

Par ailleurs, chez des malades en mauvais état général avec insuffisance rénale et protidémie basse, la calcémie peut paraître normale ou même abaissée, la valeur de la calcémie variant en pratique de 1 mg/l par gramme de protide (32). Cette constatation a été souvent rapportée dans la littérature : LIEVRE en rapporte 10 cas sur 50 avec calcémie inférieure à 100 mg (79) ; RIDDICK, un cas sur 34 avec insuffisance rénale modérée (108) ; HAMBURGER, 2 cas sur 12 avec insuffisance rénale majeure (42) ; RUBENS, un cas avec insuffisance et protidémie effondrée (111). Il en est de même dans les hyperparathyroïdismes peu évolutifs : BOONSTRA et JACKSON (15) au cours d'une étude de la calcémie sur 26 000 sujets, détectent 31 hyperparathyroïdismes dont 8 avec une calcémie inférieure à 110 mg au premier examen.

L'atteinte pancréatique, en agissant sur le métabolisme calcique, tend également à faire baisser la calcémie et peut rendre le diagnostic délicat si elle n'est pas reconnue (74).

B - DANS LA MALADIE DE PAGET

En effet, si la calcémie est habituellement normale ou peu élevée dans la maladie de PAGET, cette règle n'est que le reflet d'une moyenne statistique.

Sur une étude de 11 malades de LICHWITZ et DE SEZE, la cal-

calcémie moyenne est de 99 mg, mais elle est de 106 mg en moyenne chez 115 malades étudiés par WOODARD (127) et dans une série de LIEVRE portant sur 36 malades (34) (43 dosages), elle est de 109 mg, dont 7 ont un calcium sanguin entre 110 et 122 mg. Dans une seconde série du même auteur portant sur 34 malades (68 dosages) elle est de 95,4 mg/l. Mais 3 malades ont respectivement une calcémie à 116, 123, 157 mg.

REIFENSTEIN et ALBRIGHT (106) ont insisté sur les modifications du métabolisme phosphocalcique au cours de l'immobilisation de malades atteints de maladie de PAGET. Dans ces cas, l'ostéolyse se poursuit alors que la formation d'os se ralentit. Il en résulte une élimination du calcium urinaire marqué et une ascension du calcium sanguin qui peut être très élevée. La connaissance de cette anomalie a notamment retardé le diagnostic d'hyperparathyroïdisme de la malade de PLATTNER qui avait un PAGET, certes authentique, mais dont la calcémie élevée était certainement due à l'adénome puisqu'elle mourut d'un hyperparathyroïdisme aigu quelque temps plus tard, 2 jours avant la date présumée de l'exploration du cou.

De même, la malade de KONTOS, hospitalisée pour pyélonéphrite en 1959, avait un calcium sérique à 135 mg/l qui était faussement attribué, comme dans le cas précédent, à l'immobilisation au cours de la maladie de PAGET.

Au total, malgré sa valeur fondamentale pour le diagnostic, la calcémie est loin d'être spécifique. On sait qu'on peut la rencontrer aussi dans de nombreuses affections : cancer, hémopathies, syndrome de BURNETT, hypervitaminose D, sarcoïdose.

Dans le dilemme qui nous préoccupe, on retiendra que, bien qu'elle puisse se voir occasionnellement dans la maladie de PAGET, elle est beaucoup plus souvent le fait de l'hyperparathyroïdisme qui peut être associé à cette affection ou même la simuler. Une hypercalcémie devra donc faire rechercher à tout prix devant un PAGET un adénome parathyroïdien.

2 - LA PHOSPHOREMIE

A - DANS L'HYPERPARATHYROIDISME :

Contrairement au calcium, le phosphore minéral est abaissé. L'hyperphosphorémie n'est pas non plus pathognomonique de l'hyperparathyroïdisme, mais son association à l'hypercalcémie lui est assez particulière et ne se rencontre par ailleurs que dans l'hypervitaminose D et la sarcoïdose. Surtout elle est assez inconstante. Elle manque 17 fois chez 32 malades de LIEVRE dont 2 d'entre eux avaient une calcémie également normale (78). Elle fait défaut également chez 3 malades de LICHTWITZ (65) sur 11 : CHAMBERS et Coll. ne la trouvent que dans 4 cas sur 10 (19) elle était également absente dans la plupart des 56 hyperparathyroïdies primitives de GORDON et Coll. (37).

Elle peut manquer lorsque la calcémie est très élevée (3 cas bien établis de LIEVRE) ; enfin elle est normale ou s'élève en cas d'insuffisance rénale associée.

B - DANS LA MALADIE DE PAGET :

La phosphorémie est normale ou légèrement augmentée. Chez 11 malades de LICHTWITZ et DE SEZE, elle est 6 fois normale, 5 fois augmentée : entre 40 et 46 mg (63).

Chez 159 malades de WOODARD, elle est de 36 mg en moyenne. Dans 2 groupes de malades de LIEVRE cités par FOUROT (34), comportant respectivement 41 et 24 malades et 44 et 65 dosages, la moyenne est de 39 et 36 mg/l. Une seule phosphorémie est inférieure à 25 mg/l dans la première série (obs. n° 4-11, 4 mg/l) et la calcémie est de 122 et 120 mg aux 2 seuls dosages pratiqués. L'ostéoporose circonscrite que présente cette malade affirme le PAGET. N'y a-t-il pas un hyperparathyroïdisme associé ?

Dans la deuxième série de 24 cas, 5 dosages sont inférieurs à 25 mg/l et sont respectivement de 20 - 22 - 24 - 23 - 23 mg/l. La calcémie n'a pas été mesurée dans le premier de ces cas. Elle est normale chez le 3ème et le 5ème de ces malades. La calcémie est par contre à 116 mg chez le second et respectivement à 115 - 123 - 116 chez le cinquième. L'auteur conclut d'ailleurs à la possibilité d'hyperparathyroïdisme chez ce dernier mais l'exploration parathyroïdienne complète et approfondie jusque dans le médiastin supérieur ne permet pas de trouver d'adénome et les parathyroïdes examinées sont normales. Toutefois après l'intervention, la calcémie retombe à 105 mg.

Parmi les observations qui constituent l'objet de ce travail, rappelons que la phosphorémie était normale dans notre cas personnel (40 mg, 34 mg, 33 mg/l), de même que chez la malade de PLATTNER (28 et 36 mg/l), celle d'HITCHCOCK (37 mg) et celle de ROCKNEY lors du 1er dosage. Chez cette dernière de nombreuses phosphorémies basses étaient retrouvées par la suite, allant de pair avec une élévation importante du calcium sérique. La phosphorémie ne nous a pas paru influencée par la coexistence certaine des deux maladies chez les 8 malades de notre série par rapport aux 7 hyperparathyroïdismes pseudo-pagetoïdes et aux 2 cas inexplicables.

Au total, non spécifique et de plus inconstante, sa valeur est médiocre. Elle est cependant d'un grand intérêt lorsqu'elle va de pair avec une hypercalcémie.

3 - LA CALCIURIE

La calciurie est la troisième manifestation biologique de l'hyperparathyroïdisme. Fonction pour une part du calcium ingéré, elle est établie avec un régime comportant 600 grs d'ingesta pendant 4 jours.

Elle est habituellement élevée dans les 2 affections. .

A - DANS L'HYPERTHYROIDISME :

Chez 32 malades de LIEVRE (75) présentant un hyperparathyroïdisme, 9 ont des calciuries fortes (>500 mg), 14 des calciuries moyenne (>300 et <500 mg) et 9 des calciuries normales ou faibles (<300).

B - DANS LA MALADIE DE PAGET ;:

LICHTWITZ et DE SEZE (63) obtiennent des calciuries augmentées comprises entre 227 et 456 mg par 24 heures chez 8 malades sur 11.

POILLEUX et SLUCZEWSKI (98) trouvent une calciurie augmentée chez 5 malades, normale chez 2, abaissée chez un autre.

Dans les observations que nous rapportons, elle était mesurée chez 10 malades sur 12 avec les précautions habituelles données plus haut. Chez les malades ayant un hyperparathyroïdisme seul, elle était augmentée chez deux sujets (entre 300 et 532 mg - cas de MARTIN et cas n° 1 de CUTMAN), normale chez les 3 autres.

Dans le groupe des malades présentant les deux affections, elle était augmentée dans 3 cas, normale dans 2, abaissée dans 1 (malade de KOHN, 60 et 140 mg).

Les indications de la calciurie sont donc ici sans valeur.

4 - LA PHOSPHATURIE

Elle est habituellement élevée dans le PAGET comme dans l'hyperparathyroïdisme. Outre que les variations de la normale peuvent être considérables, elle n'est fonction ni de la calcémie, ni de la calciurie. Elle n'offre donc guère d'intérêt pour le diagnostic.

5 - LES PHOSPHATASES ALCAIINES

A - DANS L'HYPERPARATHYROIDISME :

Elles sont surtout augmentées dans les formes osseuses.

Dans une série de 41 malades, rapportée par LIEVRE (79), les phosphatases alcalines étaient augmentées chez 23 sujets soit dans 56% des cas. Elles étaient inférieures ou égales à 5 U. B. (normale 1 à 5), chez 18 malades dont 13 n'avaient pas de signes osseux (40%) ; entre 5 et 8 U. B. chez 16 malades (39%) ; entre 8 et 15 U. B. dans 8 cas (19,5%) et supérieures à 15 U. B. dans 9 cas (22%). Les taux les plus élevés étaient de 50 et 79 U. B.

La malade de GUTHMAN (cas 2) qui avait un hyperparathyroïdisme au stade terminal avait cependant des phosphatases alcalines normales. Elles ne peuvent donc permettre de trancher le diagnostic. Leur intérêt est par conséquent bien modeste.

B - DANS LA MALADIE DE PAGET :

Chez 114 malades étudiés par FOUROT (34) atteints de maladie de PAGET, 108 ont eu un dosage des phosphatases alcalines. On ne tient compte que du dosage initial. Les phosphatases alcalines sont augmentées dans 87 cas soit 80%. Elles sont inférieures à 5 U. B. dans 21 cas soit 20%, entre 5 et 8 U. B. dans 13 cas (12%), entre 8 et 15 U.B. dans 24 cas (22%) et supérieures à 15 U. B. chez 50 malades (46,3%) dont 22 > 45 U. B. (20%).

Une étude de WOODARD (127) donne des résultats absolument comparables.

Les phosphatases alcalines sont donc augmentées dans l'une et l'autre affection sans que les taux soient toutefois, dans l'hyperparathyroïdisme, aussi élevés en général que dans la maladie de PAGET.

6 - AUTRES EPREUVES :

Un certain nombre d'épreuves dynamiques ont été expérimentées dans les deux affections.

Elles ont été particulièrement étudiées par LICHTWITZ, DE SEZE, HIOCO, BORDIER et PARLIER, auxquels nous empruntons l'essentiel de ce chapitre. (63 - 65 - 66).

1°) TEST AU PHYTATE de Na

Le phytate agissant par blocage de l'absorption intestinale du calcium, la calciurie, réduite ainsi à sa fraction endogène de source osseuse, permet d'établir grossièrement le degré d'ostéolyse.

Dans les 2 affections, la calciurie baisse légèrement de 7 à 17% environ; cette diminution est parfois plus accentuée dans l'hyperparathyroïdisme.

Au contraire, la calciurie peut ne pas être influencée dans la maladie de PAGET, ou augmenter paradoxalement (un cas de LIEVRE) (34).

Dans les observations que nous rapportons, ce test n'a été effectué qu'une fois (cas personnel). La calciurie n'a pas été influencée.

2°) TEST au CALCIFEROL

Chez le sujet normal, la calciurie augmente de 50 à 100 mg pendant quelques jours seulement.

A - DANS L'HYPERPARATHYROIDISME

Selon LICHTWITZ, la calciurie ne se modifie pas sous vitamine D (65).

Si l'épreuve est prolongée plus longtemps (15 mg de calci-férol tous les 4 jours, à concurrence de 90, voire 120 mg au total), la calcémie s'élève légèrement dans tous les cas (7 cas étudiés) (66), et la calciurie diminue dans 3 cas et augmente dans 4, alors que la phosphorémie reste stable.

B - DANS LA MALADIE DE PAGET.

Sur 22 cas étudiés (63) la calciurie augmente 11 fois, diminue 5 fois, reste égale 6 fois.

En prolongeant l'épreuve comme précédemment, la calciurie s'élève nettement chez 5 sujets, discrètement chez 8, alors que la phosphorémie augmente souvent, mais peu, de 6 à 10 mg.

Dans notre cas personnel qui réunissait les deux affections la calciurie ne s'est pas modifiée.

L'intérêt de cette épreuve résiderait essentiellement pour certains auteurs, dans la mise en évidence d'une hypercalcémie chez des hyperparathyroïdiens à calcémie normale. (46 - 65).

3°) EPREUVE DE SURCHARGE CALCIQUEE

Chez le sujet normal, la calciurie augmente de 23 à 63 mg (17 à 40% du calcium injecté).

Dans l'hyperparathyroïdisme et le PAGET, LICHTWITZ et DE SEZE, effectuent ce test avec une technique personnelle (61) : dans les 2 affections, la calciurie n'est que très discrètement majorée.

Dans la maladie de PAGET, ARLET et MOLE (4) testent 20 malades : chez 14 d'entre eux la calciurie varie très peu (moins de 20 mg) et même s'abaisse dans 7 cas ; chez les 6 autres, elle augmente dans les limites de la normale (20 à 30 mg dans 4 cas ; 30 à 40 mg dans 2 cas).

LIEVRE et CAMUS confirment ces faits en 1958 (71). L'épreuve n'entraîne qu'une très faible réponse 4 fois sur 5.

La calciurie chez notre malade n'a subi aucune modification.

Dans les deux affections le test donne une réponse faible ou voisine de la normale, ce qui traduit la remarquable aptitude de l'os à fixer le calcium exogène sous perfusion de calcium.

4°) TEST A LA CORTISONE (DE DEET) (29)

A - VARIATION DE LA CALCÉMIE

Chez le sujet normal la calciurie n'est pas influencée.

a - Dans l'hyperparathyroïdisme

Contrairement à d'autres affections hypercalcémiques (hypervitaminose D, sarcoïdose, plus accessoirement myélome, où la baisse est inconstante) la calcémie ne se modifie pas habituellement et aurait même tendance à s'élever de quelques milligrammes. (5 mg dans 6 cas sur 8) (66).

b - Dans la maladie de PAGET

LICHTWITZ et DE SEZE ont constaté au contraire une diminution de 5 mg en moyenne de la calcémie chez 4 malades testés, (signes très particulier), mais elle augmente de 5 mg chez le 5ème.

Dans les observations que nous rapportons ce test a été effectué 5 fois. Dans notre cas personnel, la calcémie est passée de 115 mg avant l'épreuve à 125 le 4ème jour et est revenue à 115 le 5ème jour. Dans 3 autres cas de coexistence elle ne s'est pas modifiée, de même que dans le cas de MARTIN où l'hyperparathyroïdisme simulait un PAGET.

On pourrait être tenté d'accorder une valeur à ce test et de penser qu'en cas d'association des deux affections, l'action de

l'hyperparathyroïdisme prévaut sur celle du PAGET et a une valeur d'orientation diagnostique en faveur de l'hyperfonctionnement parathyroïdien. Cette constante de la calcémie vis à vis de la prednisone ne paraît pas toutefois absolue.

En effet, GWINUP et SAYLE signalent un cas d'hyperparathyroïdisme prouvé, dont la calcémie a 110 mg/l est retombée rapidement à la normale après un traitement de doses thérapeutiques de cortisone (41). GORDAN et Coll. rapportent également un cas (37), et HOWARD (49) 2 cas non publiés qui lui ont été signalés personnellement, de chute de la calcémie après l'épreuve.

LIEVRE (74) rapporte un cas où les calcémies qui étaient à 177, 181, 177 et 174 sont retombées à 108, 135, et 120 mg par litre lors du test. Il propose même d'utiliser la cortisone en thérapeutique dans l'hyperparathyroïdisme avec calcémie très élevée.

Enfin ce test est critiqué par certains ne serait-ce que du fait des diminutions spontanées de la calcémie chez l'hyperparathyroïdien.

B - VARIATION DE LA CALCIURIE

a) dans l'hyperparathyroïdisme

LICHTWITZ et DE SEZE (65) ne constatent pas de modification significative de la calciurie après épreuve, chez 6 hyperparathyroïdiens.

b) dans la maladie de PAGET

Les mêmes auteurs cités par FOUROT (34) accordent une grande valeur, par contre, à la chute de la calciurie au cours du test, chute qui serait, d'autant plus importante que celle-ci serait antérieurement plus élevée. Ils concluent que le test de DENT est l'exploration la plus intéressante lorsqu'on veut s'assurer du diagnostic de maladie de PAGET.

Chez notre malade associant ces deux affections, la calciurie (260 mg par 24 heures avant l'épreuve) est tombée à 201 mg par jour (moyenne des 4ème et 5ème jours après l'épreuve) ce qui ne permet pas de tirer de conclusion pratique.

7 - CLEARANCE ET REABSORPTION TUBULAIRE DU PHOSPHORE

A - DANS L'HYPERTHYROIDISME

a) La clearance du phosphore

OLLANOS et WINKLER (92) la mesurent pour la première fois en 1943 chez 4 malades normaux. Les valeurs trouvées sont assez homogènes chez 3 de ces sujets (13,14 et 14 ml/min.) mais la clearance atteint 38 ml/min. chez le 4ème. La durée de l'épreuve est très variable, ces auteurs ne proposent pas de technique précise pour sa mesure, ils concluent à la grande variabilité de la clearance phosphorée.

En 1947, LAMBERT et Coll. (59) la délimitent de façon plus précise (2 à 12 ml avec une moyenne de 4,2 ml pour 10 cas). Mais la durée très courte de l'épreuve (15 min.) est une cause d'erreur non négligeable.

Les études de DEAN et RICHMOND (28 - 107) n'apportent guère de progrès sensibles.

Ce n'est que 15 ans plus tard en 1958, avec KYLE et SCHAAF (57) que la technique de mesure de la clearance phosphorée est bien codifiée et peut être évaluée avec précision. Ils la déterminent entre 7 et 15 ml.

LIEVRE et CAMUS la mesurent d'une part chez 100 sujets normaux (73), et déterminent la normale à $8,7 \pm 3,6$ (les valeurs extrêmes sont de 3,7 et 19,6) et d'autre part chez 29 hyperparathyroïdiens : la moyenne est de 19 ml soit nettement augmentée (les valeurs

extrêmes sont de 7 et 50) ; 25 des 29 sujets soit 86% ont une clearance phosphorée supérieure à 14. Dans les 2 cas de clearance normale il existe une insuffisance rénale avec urée augmentée.

La clearance du phosphore est également augmentée chez tous les hyperparathyroïdiens de LICHTWITZ et DE SEZE (65).

Chez notre malade, cet examen a été pratiqué 4 fois. Il était normal à 3 occasions (9,4 - 11,8 et 8 ml/min.) malgré l'absence d'atteinte rénale et augmenté seulement une fois (19 ml/min.). Dans 4 autres cas, il était élevé (15 - 18 et 33 - 22,3 - 52 et 75 ml/min.) * et retombait à la normale après l'intervention. Dans un 5ème, observation de LIEVRE relatée au début, il était abaissé avant l'intervention (2,48 et 4,25 ml) et augmenté après (18 et 36 ml) ! Rappelons que dans ce dernier cas, les perturbations du métabolisme phosphocalcique étaient typiques d'hyperparathyroïdisme mais aucun adénome parathyroïdien n'était retrouvé à l'intervention.

La clearance du phosphore est finalement d'un intérêt capital dans l'hyperparathyroïdisme pour son diagnostic ; elle n'est malheureusement pas spécifique puisqu'elle est augmentée également dans les néphropathies chroniques avec urée élevée, et dans les néphropathies tubulaires, et peut faire défaut, au contraire dans l'insuffisance rénale et lorsque la phosphorémie est normale ou peu abaissée (79).

Lorsque la clearance du phosphore est subnormale ou à peine augmentée, donc équivoque, elle s'abaisse cependant si on la mesure sous perfusion calcique (test de KYLE), signe qui serait assez caractéristique de l'hyperparathyroïdie. Chez notre malade, la clearance du phosphore tombait de 10 à 2,7 avec cette méthode.

b) La réabsorption tubulaire du phosphore

A la suite de CRAWFORD (27), qui avait montré que l'augmentation de l'élimination du phosphore était indépendante de la filtration

glomérulaire des phosphates, mais plutôt déterminée par une diminution de leur réabsorption tubulaire, SHAAF et KYLE (114) devaient apprécier l'incidence de cette réabsorption dans l'hyperparathyroïdisme.

Ils déterminent la valeur normale entre 88 et 94%, et entre 50 et 65% dans l'hyperparathyroïdisme ; CHAMBERS l'expérimente d'une part chez 55 sujets normaux et la situe à $84,7 \pm 0,9$ (extrêmes 78 et 90), et d'autre part dans l'hyperparathyroïdisme où il la trouve à $65 \pm 1,3$ (extrêmes 41 et 82) (19). Ils observent donc un chevauchement des résultats et des valeurs aberrantes.

LIEVRE et Coll. trouvent cette réabsorption abaissée dans 9 cas sur 19 ; mais elle est normale chez les autres, en particulier chez 4 sujets présentant des troubles digestifs : vomissements, dyspepsie, anorexie, pancréatite. Elle fait également défaut dans l'insuffisance glomérulaire importante (14).

Ce test a été effectué 3 fois dans les observations relatées précédemment. Il était typique d'hyperparathyroïdisme dans 2 cas (55 et 66,8%) ; sujet à caution dans le 3ème (78%), mais la diurèse était insuffisante, et un contrôle ramenait alors une valeur caractéristique.

La valeur de la réabsorption contrôlée dans le 2ème cas après l'intervention remontait à la normale (87,9%).

Dans un 4ème cas, cette valeur était recherchée seulement après l'adénectomie et trouvée normale (88%).

Au total, les taux de la réabsorption tubulaire du phosphore n'ont une bonne valeur d'orientation que lorsqu'ils sont très abaissés et en l'absence d'insuffisance glomérulaire notable et de troubles digestifs.

B - DANS LA MALADIE DE PAGET

Ces tests ne semblent pas avoir été étudiés.

8 - LA MAGNESEMIE

Divers dosages ioniques ont encore été effectués par certains auteurs dont les résultats sont souvent divergents et ne semblent pas actuellement avoir la valeur de tests.

Les études ont surtout porté sur le magnésium qui, pensait-on, pouvait être perturbé en raison de son analogie avec le calcium et de son habituelle diminution dans la tétanie.

A - DANS L'HYPERPARATHYROIDISME :

Les dosages effectués par BARNER, KRANE et COPE (10) semblaient montrer que la magnésémie était effectivement augmentée puis s'abaissait après l'intervention.

LICHTWITZ, DE SEZE et HIOCO (65) concluent de façon diverse. Ils observent que le magnésium sanguin, très souvent diminué avant l'intervention s'abaisse encore dans les jours qui suivent l'opération, en raison, pensent-ils, de sa fixation sur le squelette. C'est pourquoi ils explorent même systématiquement le magnésium en pré et post opératoire depuis qu'en deux occasions, les crises de tétanie, qui ne cédaient pas aux perfusions de sels de calcium, stoppaient aussitôt après injection I. V. de 150 mg de magnésium.

B - DANS LA MALADIE DE PAGET :

POILLEUX et SLUCZEWSKI (98) ont, de leur côté, étudié le comportement du magnésium sérique dans 10 cas généralisés de cette maladie. Ils l'ont trouvé abaissé dans 8 cas sur 10, (entre 5 et 15 mg/l) et à un taux normal dans les 2 autres cas (valeur normale

20 $\pm$ 4 mg/l, soit en moyenne 1,5 meq).

Au contraire, MAURICE et HENNEMAN (85), au cours d'études plus récentes, n'ont pas confirmé ces résultats. Etudiant les modifications biologiques déterminées par l'administration d'aspirine chez 8 malades, la magnésémie se révèle supérieure à la normale avant tout traitement dans 3 cas et atteint 2 et 2,5 meq. Ils observent ensuite sous aspirine une chute du magnésium urinaire dont ils ont fait un test d'activité du médicament.

En définitive, les variations de la magnésémie sont très importantes. Ces dosages sont à suivre.

9 - LA CITREMIE

A - DANS L'HYPERPARATHYROIDISME :

Les citrates sanguins sont ici habituellement considérés comme augmentés. C'est, en tout cas, l'opinion de LICHTWITZ et DE SEZE pour qui la citrémie, déjà élevée chez tous leurs malades, croît encore dans les 48 heures après l'ablation de l'adénome pour revenir plus ou moins vite, selon les sujets, à un taux normal (65).

B - DANS LA MALADIE DE PAGET :

La citrémie ne semble pas avoir été étudiée.

10 - EVALUATION DU METABOLISME DE L'OS, DE L'INTESTIN ET DU REIN

Cette évaluation peut être faite par la méthode des bilans statiques et dynamiques, ainsi que par les tests radio-actifs.

a) Le bilan statique offre un certain intérêt puisqu'il objective la déperdition du calcium de l'organisme, mais nécessite de nombreuses précautions : détermination du calcium dans les produits

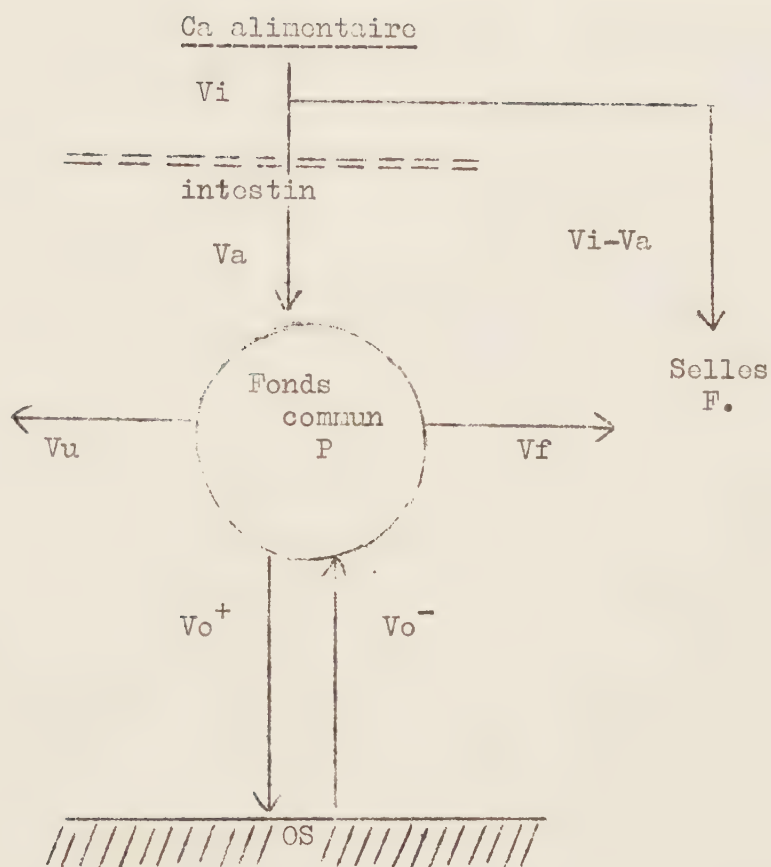
alimentaires du régime, absorption intégrale déterminée et vérifiée des aliments, mesure du débit de calcium dans les selles et les urines, et cela, pendant une période d'environ 6 jours. Les causes d'erreurs sont donc importantes et surtout, le test ne tient compte ni de l'excrétion intestinale, ni de l'importance de l'ostéolyse et de l'ostéoblastose : il se borne à déterminer approximativement le rapport global qui existe entre les entrées et les sorties de calcium.

b) La bilan dynamique, comme nous l'avons vu, ne permet pas de trancher le diagnostic.

c) L'utilisation de traceurs radio-actifs est bien plus séduisante. Le repérage du rayonnement facile in-vivo, par captation externe au moyen de compteurs GEIGER ou de sondes à scintillations, fait de ce test une méthode de choix pour suivre le comportement du calcium dans l'organisme ainsi que pour l'étude de la physiologie osseuse.

Plusieurs isotopes ont été utilisés : le Gallium 72, dont la période trop courte (14 heures) est d'utilisation facile ; le Gallium 67 à qui l'on reproche d'avoir un métabolisme différent de celui du calcium ; le Strontium 85, dont la longue période en limite l'emploi. Finalement le Ca marqué a rallié les suffrages. Injecté en I. V. en quantité minime, la radio-activité sanguine, fécale et urinaire est mesurée pendant une dizaine de jours. Simultanément les calcium alimentaire, sanguin, fécal et urinaire sont contrôlés.

Toutes ces mesures permettent de déterminer les constantes du métabolisme du calcium chez l'homme représentées sur le schéma proposé par MILHAUD et AUBERT (89 - 90).



- P ou fonds commun ; représente le calcium de l'organisme rapidement échangeable avec le calcium sanguin : environ 7 g sur le kilo de calcium de l'organisme entier.

- V_u : la vitesse d'élimination urinaire, soit 150 à 250 mg par 24 h.

- V_f : la vitesse d'élimination fécale ou calcium fécal excrété par l'intestin, soit 100 à 150 mg par 24 heures.

- V_o^+ : la vitesse de fixation du calcium sur l'os, soit 900 à 1000 mg par 24 heures.

- V_o^- : la vitesse de sortie du calcium de l'os, soit 900 à 1000 mg par 24 heures.

- V_t : la vitesse de l'ensemble des sorties du pool ($V_u + V_f = V_o^+$), soit environ 1300 mg par 24 heures.

- Vi : le calcium alimentaire ingéré, soit 900 à 1000 mg par 24 heures
- F : le calcium fécal total (Vi - Va) + Vf, soit 700 à 800 mg par 24 heures.
- Va : le calcium absorbé par l'intestin, soit 300 à 400 mg par 24 h.
- Δ : le bilan normalement équilibré, soit égal à zéro ($Vo^+ - Vo^-$)
- % : le pourcentage de Ca absorbé $\frac{Va}{Vi}$, soit environ 25 à 30% du calcium ingéré.

LIEVRE, CAMUS et BOURICHON (77) qui ont particulièrement étudié cette épreuve et à qui nous empruntons l'essentiel de ce chapitre, rapportent une série de 11 cas certains d'hyperparathyroïdisme primitif par adénome, avec signes cliniques et biologiques confirmés, opérés ultérieurement avec succès : dénivelation humorale typique et vérification histologique de l'adénome causal.

D'autre part, FOUROT (34) commente une série de 9 malades de LIEVRE atteints de maladie de PAGET avancée.

Les résultats de l'épreuve au calcium 45 dans ces deux séries sont inclus dans les tableaux VII et VIII commentés et reproduits ci-après :

- Fonds commun :

D'une manière générale, on remarquera que dans les deux affections le fonds commun est augmenté jusqu'à 2,5 fois sa valeur normale. Très augmenté dans les formes très évolutives et à tumeurs volumineuses (5 cas sur 10 $\geq$ 12 000, le fonds commun est subnormal dans deux cas frustes et 3 cas franchement évolutifs d'hyperparathyroïdisme. Ainsi, le fonds commun de l'hyperparathyroïdisme peut être très élevé, mais aussi normal.

Il n'est, par contre, très élevé que dans deux cas de la série Pagétique (18 000 et 19 500), et moyennement élevé dans tous les

autres à l'exception d'un seul : il s'agissait d'un homme de 53 ans présentant un PAGET important, mais également un sarcome ostéolytique du fémur qui devait rapidement l'emporter. Le test au Ca 45 était, chez lui, subnormal dans son ensemble.

Cette augmentation du fonds commun témoigne, selon les auteurs, de la labilité du calcium de surface du cristal osseux.

- Vo⁻ et Vo⁺ :

Beaucoup plus intéressants sont les résultats de la vitesse de sortie (Vo⁻) et de fixation (Vo⁺) du calcium de l'os qui sont le reflet de l'ostéolyse et de l'ostéoïdose. Comme l'on pouvait s'y attendre en raison de l'importance du métabolisme osseux dans ces deux maladies, ces valeurs sont très élevées. L'ostéolyse atteint 1,5 à 5 fois la valeur normale dans la série hyperparathyroïdienne et jusqu'à 9 fois, dans la série pagétique où le taux moyen d'ensemble paraît un peu plus élevé.

Les valeurs de l'accrétion sont, par contre, assez surprenantes témoignant de l'intense processus réparateur.

Elles sont augmentées dans des proportions sensiblement identiques à celles de l'ostéolyse, ce qui explique que les bilans sont en moyenne à peu près équilibrés : 6 fois positifs - 2 fois normaux - 3 fois négatifs dans l'hyperparathyroïdisme (la plupart des malades examinés étaient donc en dehors d'une poussée) - 4 fois positifs - 3 fois normaux et 2 fois négatifs dans la maladie de PAGET. Cet intérêt n'est malheureusement que physiologique, le chevauchement des résultats ne permettant pas de conclusions pratiques dans l'étude qui nous occupe.

- L'étude du pourcentage d'absorption intestinale fournit, quant à elle, les indications les plus remarquables.

RESULTATS DU TEST AU CALCIUM 45 CHIZ 11 MALADES ATTEINTS D'HYPERTHYROIDISME

N°	P	Vu	Vf	Vo ⁺	Vo ⁻	Vt	Vi	F	Vz	Δ	q
N	5500 à 7000	150-250	80-150	900-1000	900-1000	1300	900-1000	700-800	300-400	0 ⁺ 50	25-50
1	12000	440	82	1738	1474	1260	1074	370	786	+ 264	73
2	5650	204	196	875	863	1275	976	760	412	+ 12	42
3	13700	134	522	2494	2474	3150	885	731	876	+ 20	76,3
4	7350	680	320	2360	2519	3360	1016	495	841	- 159	83
5	17690	55	208	4857	4732	5120	1000	820	388	+ 125	38,8
6	7070	312	55	1688	1380	2055	1005	385	675	+ 308	67,2
7	9300	645	58	1527	1377	2230	1065	270	953	+ 150	80
8	15250	465	66	2815	2577	3376	925	172	819	+ 288	88
9	7900	514	81	1155	1212	1750	912	455	538	- 57	59
10	16000	540	65	3635	3456	4240	856	137	784	+ 179	91,5
11	4020	172	220	573	965	965	910	1120	0	- 382	0

TABEAU VII

RESULTATS du TEST au CALCIUM 45 chez 9 MALADES ATTEINTS de MALADIE de PAGET

N°	Non	P	Vu	Vf	Vo ⁺	Vo ⁻	Vt	Vi	F	Va	Δ	%
N		7000	150-250	100	900-1000	900-1000	1300	900-1000	700-800	300-400	0	25-30%
53	PAO..	6100	234	182	959	1268	1375	735	810	107	- 309	14
54	LER..	10300	172	120	4800	4800	5092	945	750	315	0	33
55	LAD..	18015	606	66	5880	5895	6552	961	370	657	- 15	68
56	LAC..	11684	157	237	3867	4024	4261	850	850	257	- 157	27,8
57	DUP..	9515	147	259	3230	3247	3636	962	832	239	- 17	40
58	LAC..	19500	74	244	9357	9220	9675	911	700	455	+ 137	50
59	ROU..	10045	384	55	3130	3075	3569	858	419	494	+ 55	57
60	POI..	9885	83	81	6485	6358	3294	680	470	291	+ 127	43
61	VAP..	11434	195	56	4533	4461	4684	827	560	323	+ 72	39

Les anomalies portent sur l , Vo^+ , Vo^- , plus accessoirement sur lo %

Tableau VIII

A - DANS L'HYPERPARATHYROIDISME :

Ce pourcentage est franchement élevé et démontre que la parathormone favorise l'absorption digestive du calcium, puisqu'il est supérieur à 55 dans 8 cas sur 11, dont 5 supérieurs à 70 (73 - 76 - 80 - 88 et 91,5%).

Cependant, dans deux cas, l'absorption intestinale calcique est subnormale (malades 2 et 5, avec des taux de 42 et 32,8%).

Dans un cas, elle est totalement nulle et les résultats de l'épreuve au Ca 45 sont tout à fait paradoxaux (76). En effet, on note une diminution de P, Vo^{+} et Vo^{-} , l'ensemble évoquant plutôt un hypoparathyroïdisme. L'hyperparathyroïdisme était pourtant indiscutable : l'affection évoluait depuis plusieurs années responsable d'asthénie chronique, de lithiase rénale, de polydipsie, de polyurie, d'ostéoporose et d'un syndrome biochimique évident.

Après ablation d'un adénome parathyroïdien sans amélioration clinique ni humorale, une deuxième exploration du cou découvrait un second adénome dont l'extirpation ramenait calcémie et phosphorémie à des niveaux normaux.

B - DANS LA MALADIE DE PAGET.

L'augmentation est bien moins accentuée (inférieure à 45% dans 6 cas sur 9). Toutefois, elle atteint 50 - 57 - et 68% dans les 3 autres. Rappelons que ce dernier résultat allait de pair avec des perturbations cliniques et biologiques typiques d'hyperparathyroïdisme, mais que la recherche d'un adénome causal était négative (obs. de LIEVRE reproduite supra).

Les auteurs concluent à la valeur capitale de ce test moderne dans la discussion de la cause d'une lithiase calcique, d'une hypercalciurie ou d'une hypercalcémie ainsi qu'à son intérêt notable

dans l'étude des ostéopathies diffuses (ostéoporose, ostéomalacie, de même que dans les hyperparathyroïdies frustes qui ne font pas leur preuve et où le test "peut parler de façon éclatante"). Mais dans le problème de séparation de cette maladie avec la maladie de PAGET, sa valeur digne d'intérêt ne peut être absolue (77).

Des taux très élevés (70%) de réabsorption intestinale du calcium sont cependant fortement évocateurs d'hyperfonctionnement parathyroïdien.

11 - LA SCINTIGRAPHIE PARATHYROÏDIENNE

Méthode d'introduction récente, l'avenir en bénéficiera vraisemblablement.

POTCHEN et Coll. (99) utilisent la sélénométhionine (ou méthionine marquée au sélénium 75) qui, au cours des scintigraphies pancréatiques avait montré une affinité particulière pour le tissu parathyroïdien. Ils administrent 200 microcuries de produit à des sujets ayant reçu, 2 à 8 jours auparavant, un freinateur thyroïdien (50 microgrammes de triodothyronine). Il procèdent ensuite à l'analyse particulière et comparative de 4 séries de tracés enregistrés, l'étude comparative étant facilitée par la pose de repaires en plomb, sur la peau des malades examinés. Les résultats obtenus paraissent séduisants : sur 18 malades suspectés d'affection parathyroïdienne, 2 ne présentent pas d'anomalie scintigraphique et ce fait est confirmé à l'intervention. Dans les autres cas, il s'agissait 8 fois d'adénome simple, 2 fois de carcinome parathyroïdien et 6 fois d'hyperplasie.

Le diagnostic de localisation s'est révélé exact dans 6 adénomes sur 8, dans les 2 carcinomes, ainsi que dans 3 cas d'hyperplasie sur 6. En ce qui concerne cette dernière série, la prévision de localisation à la partie supérieure du médiastin dans le 1er cas,

le siège de l'hyperplasie des 4 parathyroïdes dans le second et de 3 parathyroïdes dans le 3ème, s'est révélée exacte. Dans le 4ème, le résultat était partiellement valable. Pour les deux derniers il était aberrant.

Quant aux deux adénomes non identifiés, dans un cas, il n'y avait pas eu de préparation par la triodo-thyronine, l'autre était interprété comme négatif mais à tort, car la calcémie s'est, en fait, élevée après l'intervention.

Cette méthode présente donc un intérêt considérable puisqu'elle permet le diagnostic d'hyperfonctionnement et la localisation du tissu tumoral. Elle facilite la tâche du chirurgien : excérèse plus rapide, sûre et localisée, particulièrement appréciée dans les localisations parathyroïdiennes ectopiques, médiastinales par exemple.

C O N C L U S I O N S

CONCLUSIONS

1° - A propos d'une observation personnelle associant un hyperparathyroïdisme et une maladie de PAGET, nous avons réuni et étudié conjointement seize observations analogues décrites dans la littérature mais nous pensons que huit de ces observations seulement et la nôtre réunissent les preuves nécessaires pour affirmer cette coexistence. Cinq autres cas et, vraisemblablement un sixième (cas de MARTIN), étaient l'objet, au début de leur évolution tout au moins, d'une méprise qui consistait à considérer comme pagétiques des signes radiologiques et des anomalies biologiques en rapport exclusivement avec un hyperparathyroïdisme. On comprend mieux à l'heure actuelle les raisons de cette erreur, puisqu'on sait que ces deux affections ont un métabolisme osseux assez proche et que toutes deux associent une hyperostéolyse et une hyperostéoïdose.

Dans deux cas enfin, malgré la suspicion clinique et biologique, la preuve n'a pas été faite d'hyperparathyroïdisme, puisque l'adénome n'a pas été trouvé à l'intervention. Ces deux observations restent litigieuses.

2° - Nous avons souligné dans ce travail les critères de diagnostic permettant de reconnaître derrière une maladie de PAGET, la présence d'un hyperparathyroïdisme primitif.

- Sur le plan clinique, on doit donner toute sa valeur à l'interrogatoire, et l'enquête soigneuse doit rechercher un ensemble de petits signes frustes, souvent peu marqués, et négligés des malades eux-mêmes : polydipsie, polyurie, constipation, troubles du caractère.

Des formes asymptomatiques sont connues et notre observation en est un exemple.

- Sur le plan radiologique on sait la valeur significative, bien que non pathognomonique, des altérations osseuses mineures que sont la disparition de la lamina dura et les érosions sous périostées des diaphyses phalangiennes.

- Sur le plan histologique, les images de fibrose associées aux aspects en mosaïque peuvent masquer les signes d'ostéoclasie de l'hyperparathyroïdisme.

On ne saurait donc compter sur la biopsie osseuse pour faire la distinction entre les deux ostéopathies.

- Ce sont, par contre, les signes biologiques qui sont les meilleurs arguments en faveur de l'adénome parathyroïdien.

- l'hypercalcémie demeure le critère majeur. Elle est cependant inconstante comme l'ont montré LIEVRE, LICHTWITZ et DE SEZE, et devra être répétée, au moins cinq fois, chaque fois que le diagnostic sera suspecté. Elle finit toujours par se manifester.
- la phosphorémie, trop inconstante, n'est pas nécessaire pour le diagnostic, mais sa chute est de valeur lorsqu'elle va de pair avec une hypercalcémie.
- l'acalciurie, la phosphaturie et les phosphatases alcalines ne sont, par contre, d'aucun secours puisqu'on les rencontre à des taux semblables dans l'une et l'autre affection.
- Au contraire, la clearance du phosphore est d'un appoint incontestable en l'absence d'insuffisance rénale. Si elle est augmentée, le diagnostic d'hyperparathyroïdisme est alors hautement

probable. Il faut savoir pourtant que sa normalité ne l'exclut pas.

- La valeur de la réabsorption tubulaire du phosphore, en l'absence d'insuffisance glomérulaire, présente également un certain intérêt d'orientation, mais il faut exiger des taux très abaissés. Au surplus, elle fait souvent défaut lorsqu'il existe des troubles digestifs et certains d'ailleurs ne lui reconnaissent aucune valeur (42 - 100).
- Les dosages de la magnésémie, trop variables, n'ont pas apporté les résultats escomptés. Ceux des citrates sanguins restent à suivre.
- Remarquable pour comprendre la physiologie de l'os l'épreuve au Ca 45, montre dans l'hyperparathyroïdisme une nette augmentation du taux d'absorption intestinale, plus importante que celle constatée dans la maladie de PAGET. Seuls, des taux élevés supérieurs à 70% seront retenus comme assez caractéristiques de l'hyperparathyroïdisme, les valeurs inférieures étant sujettes à caution. Les autres résultats (fonds commun, vitesse de fixation et de sortie du calcium de l'os) évoluent parallèlement dans les deux affections, ce qui explique que les tests dynamiques, reflets de l'ostéolyse et de l'ostéoïdose, ne sont, comme eux, d'aucun intérêt.
- Enfin, la scintigraphie, encore à peine exploitée, devrait dans l'avenir si elle confirme ses résultats, être une méthode diagnostique de choix.

3° - Du point de vue pathogénique, les autopsies de nombreux pagétiques, n'ont pas permis de découvrir d'anomalies parathyroïdiennes (2 - 83) - 110 - 115 - 122). L'ablation des parathyroïdes n'a pas

amélioré les pagétiques opérés (91), contrairement à ce qu'affirmait BALLIN(8). Surtout, la maladie de PAGET est très fréquente puisque 3% des individus en sont atteints au delà de 40 ans (115). L'association des deux affections semble donc être de pu coincidence.

4° - L'hypercalcémie restant le signe fondamental du diagnostic différentiel, nous pensons, avec la plupart des auteurs (25 - 56 - 60 - 85) qu'il convient de la rechercher, ainsi d'ailleurs que la phosphorémie devant toute image de maladie de PAGET.

5° - Malgré l'abondance des épreuves utilisées, le diagnostic d'hyperparathyroïdisme n'est pas toujours simple, et l'on ne peut que souscrire à la remarque de COURVOISIER (26) notant que "ce diagnostic reste l'un des plus délicats de l'endocrinologie".

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALBRIGHT, F., M. D. ; AUB, J.C., M.D. ; and BAUER, W., M.D. ;
Hyperparathyroidism.
J. A. M. A., vol 102, number 16, 1276 - 1287. April 21, 1934
- 2 - ALBRIGHT, F. ; and REIFENSTEIN'S, E.G., Jr
The parathyroid glands and metabolic bone disease.
BALTIMORE, the WILLIAMS and WILKINS Co., pp 286-289, 1948
- 3 - Ibid., pp 91 and 285
- 4 - ARLET, J. and MOLE, J.
Un test simplifié d'hypercalciurie provoquée. Technique et résultats particulièrement en ce qui concerne 20 malades de maladie de PAGET.
rev. rhum., 24 : 6 : 474-480, 1957
- 5 - ASK-UPMARK, E.
Further observations on osteitis fibrosa generalisata.
Acta chir. scandinav., 68 : 551, 1931
- 6 - ASKANAZY, M.
Verhandlungen der deutsche path. Gesellschaft, STUUGART, 85, 1906
- 7 - BALLIN, M. and MORSE, P.F.
Parathyroidism.
Am. J. Surg., 12 : 403 (june 1931)
- 8 - BALLIN, M. and MORSE, P.F.
Parathyroidism and parathyroidectomy.
Ann. Surg., 94 : 592, oct., 1931
- 9 - BALLIN, M.
Parathyroidism in reference to orthopedic surgery
J. Bone Joint Surgery, 15 : 120 - 134, 1933
- 10 - BARNES, B.A., KRANE, S.M. and COPE, O.
Magnesium studies in relation to hyperparathyroidism.
J. Clin. Endoc. and Met., 16 : 1507, 1956

- 11 - BAUER, W.
Hyperparathyroidism. distinct disease entity
J. Bone Joint Surgery, 15 : 135 - 141, 1933
- 12 - BERBLINGER, C.W.
Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path., 94 : 558, 1935
- 13 - BERTRAND, J., GUEGUEN, Y., JOUANNEAU, P. et LAUMONNIER, R., (ROUEN)
Un cas d'ostéose parathyroïdienne.
Sem. Hop. PARIS, n° 48/7 : 2791 - 2796, Oct. 1959
- 14 - BLOCH-MICHEL, H.
Le rein de l'hyperparathyroïdisme primaire
Path. Biol., vol 8 n° 7-8 : 773-782, Av. 1960
- 15 - BONNSTRA, C. and JACKSON, C.
Hyperparathyroidism detected by routine serum calcium analysis.
Prevalence in a clinic population
Ann. Int. Med., 63 : 468-474, 1965
- 16 - CAMP, J.D. and OCHSNER, H.C.
Osseous changes in hyperparathyroidism associated with parathyroid
tumor : roentgenologic study.
Radiology., 17 : 63-69, 1931
- 17 - CAMP, J.D.
Osseous changes in hyperparathyroidism : roentgenologic study.
J. A. M. A., 99 : 1913-1917, 1932
- 18 - CASTLEMAN, B.
Tumors of the parathyroid glands, in atlas of tumor pathology
U. S. Armed Institute of Pathology. Sec. IV, Fascicle 15, WASHINGTON?
D. C., 1952
- 19 - CHAMBERS, E.L., GORDON, G.S., GOLDMAN, L. and REIFENSTEIN, E.C.
Tests for hyperparathyroidism : tubular reabsorption of phosphate
deprivation and calcium infusion.
J. Clin. Endoc. and Met., 16 : 1507, 1956
- 20 - CHUG TSENG TENG and NATILAN, M.H.
Primary hyperparathyroidism
Am. J; Roentgen., 83 : 716-731, 1960
- 21 - COPPE, O.
The endocrine aspect of enlargements of the parathyroid glands
Surgery, 16 : 273-288, 1944.

- 22 - COPE, O., CULVER, P.J., MIXTER, C.J., jr., MARDI, G.L.
Pancreatitis, a diagnosis clue to hyperparathyroidism.
Ann. Surg., 145 : 857, 1957
- 23 - COPE, O.
Hyperparathyroidism : diagnosis and management.
Amer. J. Surg., 99 : 394, 1960
- 24 - COSTE, F., DELBARRE, F. et CHAOUAT, Y.
Ostéose parathyroïdienne à marche rapide. pseudo syndrome de
MILKMAN. Pseudo paraplégie. Phosphaturie normale.
Rev. Rhum., 20 : 502-503, 1953
- 25 - COUCH, J.H., and ROBERTSON? H. F.
occurrence of postoperative acidosis and pagetoid changes in
hyperparathyroidism.
Surg. Gynec. Obstet., 73 : 165-174, 1941
- 26 - COURVOISIER, B.
Données actuelles sur la physiologie et la pathologie clinique des
parathyroïdes.
Helv. Med. Acta., suppl., 38 (ad. vol. 26), 1959
- 27 - CRAWFORD, J.D., OSBORNE, M.M., TALBOT, N.B., TERRY, M.L., MORRIL, M.F.
J. Clin. Invest., 29 : 1448, 1950
- 28 - DEAN, R.F.A. Mc., CANCE, R.A.
Phosphate clearance in infants and adults.
J. Physiol., 107 : 182-186, 1948
- 29 - DENT, C.E.
Cortisone test for hyperparathyroidism.
Brit. Med. J., 1 : 230, 1956
- 30 - DENT, C. E.
Some problems of hyperparathyroidism
Brit. Med. J., n° 5 : 318, 1495-1560, 8 dec. 1962
- 31 - DOR, J.H. et JOUVE-FOURNIER, P.
Aspects radiologiques trompeurs de la maladie osseuse de
RECKLINGHAUSEN.
J. Radiol., 41 : 690-694, 1960
- 32 - DUBOST, C.
L'hyperparathyroïdie et son traitement.
La Presse Médicale, 72 : n° 32 : 1913-1915, 25 juin 1964

- 33 - ELLIS, K. and HOCHSTIM, R. J.
The skull in hyperparathyroid bone disease
Am. J. Roentgenol., 83 : 732-742, April 1960
- 34 - FOUROT, J.
Contribution à l'étude métabolique de la maladie de PAGET
Thèse Paris 1965
- 35 - FROHNER, R. N., WOLGANOT, J. L.
Primary hyperparathyroidism. Five Cases in one family
Am. Intern. Med., 40 : 765, 1954
- 36 - GEOWN, M. G., FIELD, C. M. B.
Asymptomatic hyperparathyroidism.
LANCET 2 : 1268, 1960
- 37 - GORDAN, G. S.
Current status of laboratory test for hyperparathyroidism.
First International Congress of endocrinology COPENHAGEN,
Session VIa, 232-463, July 1960
- 38 - GUEGUEN, Y.
Un nouveau cas d'ostéose parathyroïdienne.
Rev. Rhum., 25 : 514-521, 1958
- 39 - GUTMAN, A. B. and KASABACH, H.
PAGET's disease (ostéitis deformans). Analysis of 116 cases
Am. Jr. Med. Sci., 191 : 361, 1936
- 40 - GUTMAN, A. B. and PARSONS, W. B.
Hyperparathyroidism simulating or associated with PAGET's disease,
with three illustrative cases.
Ann. Intern. Med., 12 : 13-25, 1938
- 41 - GWINUP, G. and SAYLE, B.
Cortisone responsive hypercalcemia in proved hyperparathyroidism.
Ann. Int. Med., 55 : 1001-1004, 1961
- 42 - HAMBURGER, J., CHIGOT, P. L., MERY, J. P., AMIEL, C. et MASSON, M.
Diagnostic de l'hyperparathyroïdisme primaire chez les sujets
atteints de lithiase rénale ou de néphrocalcinose.
J. d'Urol. et Néphr., 69 : 533-549, 1963
- 43 - HELLSTROM, J.
Experience for one hundred and five cases of hyperparathyroidism.
Acta Chir. Scand., 113 : 501-505, 1957
- 44 - HELLSTROM, J.
Hyperparathyroidism and gastroduodénal ulcer (Editorial)
Acta Chir. Scand., 116 : 207, 1959

- 45 - HENDRIKX, A., DECRAENE, P. et DE MOOR, P.
Un cas d'hyperparathyroïdisme associé à une ostéomalacie prononcée.
Ann. Endoc., 21 : 293-295, 1960
- 46- HIOCO, D., BORDIER, Ph., MAZABRAUD, A., DE SEZE, S. et LICHTWITZ, A.
Cinq observations d'ostéose parathyroïdienne adénomateuse. Confrontations cliniques, radiologiques, anatoniques et biologiques.
Presse Méd., 69 : 153-156, 1961
- 47 -HIRSCH, I. S.
Generalized osteitis fibrosa.
Radiology, 12 : 505, 1929 and 13 : 44, 1929
- 48 - HITCHCOCK, H. and CHATER, E.H.
PAGET's disease of scapula simulating hyperparathyroïdism.
J. Irish. Med., 51 : 156-158, 1962
- 49 - HOWARD, J. E.
The clinical picture of hyperparathyroïdism.
In the parathyroids, I vol., C.C., THOMAS ed., SPRINGFIELD, 1961
- 50 - JACKSON, C. E.
Hereditary hyperparathyroïdism associated with recurrent pancreatitis.
Ann. Intern. Med., 49 : 829, 1958
- 51 - JUSTIN-BESANCON, L., LANOTTE-BARRILLON, S., LANOTTE, M.,
GRIVAUX, M., SEGRESTAI, J. M. et BENE, P.
Epithelioma parathyroïdien hypersecrétant, parathyréotoxocose mortelle.
Sem.Hop. PARIS, 16 : 984-992, 20 mars 1962
- 52 - KEYNES, W. M.
The symptoms of hyperparathyroïdism.
Brit. Med. J., 1 : 239-242, 1961
- 53 - KIENBOCK, R. und MARKOVITS, E.
Ein Fall von Ostéitis Fibrosa Cystica Généralisée.
Fortschr. a. d. Geb. d. Roentgenstrahlen, 41 : 904, 1930
- 54 - KIENBOCK, R.
Über die Pagetsche Knochenkrankheit und Epithelkörperchentumoren.
Beitr. z. Klin. Chir., 159 : 597, 1934
- 55 - KOHN, N. N. and MYERSON, R. M.
Hyperparathyroïdism associated with PAGET's disease and carcinoma of breast.
Ann. Intern. Med., 54 : 985-992, 1961

- 56 - KONTOS, H. A., KEMP, V. E. and SHARTE, A. R., Jr.
Coexistence of PAGET's disease and primary hyperparathyroidism:
Report of a case.
Amer. Pract., 13 : 620-624, 1962.
- 57 - KYLE, L., SCHAFF, M., CANARY, J. J.
Phosphate clearance in the diagnosis of parathyroid dysfunction.
Am. J. Med., 24 : 240-248, 1958.
- 58 - LAHEY, F. H., HAGGART, G. E.
Hyperparathyroidism.
Surg. Gynec. and Obst., 60 : 1033, 1935
- 59 - LAMBERT, P. P., VAN KESSEL, E., LEPLAT, C. L.
Etude sur l'élimination des phosphates inorganiques chez l'homme.
Acta Med. Scand., 128 : 386-412, 1947
- 60 - LAW, W.B.
Hyperparathyroidism simulating PAGET's disease.
Med. J. Am., 2 : 455-457, 1957
- 61 - LICHTWITZ, A., DE SEZE, S., HIICO, D. et BORDIER, P.
L'hypercalciurie provoquée, test dynamique d'exploration du
squelette.
Sem. Hop. PARIS, 31 : 3789-3793, 1955
- 62 - LICHTWITZ, A., DE SEZE, S., BORDIER, P. et MAZABRAUD, A.
Ann. Int. Med., 52 : 773; 1956
- 63 - LICHTWITZ, A., DE SEZE, S., HIICO, D., BORDIER, P., PARLIER, R.
Résultats des explorations fonctionnelles du squelette dans la
maladie de PAGET et le cancer secondaire des os.
Sem. Hop. PARIS, 33 : 69, 4080-4085, 1957
- 64 - LICHTWITZ, A., DE SEZE, S., HIICO, D., BORDIER, P., MAZABRAUD, A.
Ostéomalacies par hyperostéoblastoses et formes ostéomalaciques
de l'hyperparathyroïdie.
Presse Med., 65 : 45-47, 1957
- 65 - LICHTWITZ, A., DE SEZE, S., HIICO, D., BORDIER, P., PARLIER, R.
Diagnostic biochimique des hyperparathyroïdies primitives.
Sem. Hop. PARIS, 36 : 3022-3035, 1960
- 66 - LICHTWITZ, A., DE SEZE, S., HIICO, D., BORDIER, P.
Les explorations fonctionnelles du squelette dans les ostéopathies
par hyperostéclyses.
Ann. Endocr., 21 : 393-417, 1960
Path. Biol., 8 : n° 19 et 20, 1960

- 67 - LIEVRE, J. A.
L'ostéose parathyroïdienne et les ostéopathies chroniques.
Ed. MASSON et Cie, 1932
- 68 - LIEVRE, J. A.
Reins et lésions osseuses.
J; Urol. PARIS, 55 : 8-17, 1949
- 69 - LIEVRE, J. A.
L'ostéose parathyroïdienne.
Rev. Med. SUISSE Rom., 73 : 761-778, 1953
- 70 - LIEVRE, J. A.
L'ostéose parathyroïdienne.
Presse Méd., 63 : Atlas de radiologie Clinique, n° 41, 1955
- 71 - LIEVRE, J. A., CAMUS, J. P., CHAMPEYNAUD, F.
L'hypercalciurie provoquée comme indicateur du métabolisme de l'os.
Rev. Rhum., 25 : 543-554, 1958
- 72 - LIEVRE, J. A. et FISCHGOLD, H.
Crâne et face dans la maladie de PAGET.
Ed. MASSON et Cie, 1959
- 73 - LIEVRE, J. A. et CAMUS, J. P.
Le coefficient d'épuration plasmatique du phosphore.
Rev. Rhum., 28 : 9-16, 1961
- 74 - LIEVRE, J. A., BLOCH-MICHEL, H. et CAMUS, J. P.
L'hyperparathyroïdisme primitif, étude clinique.
Colloque d'endocrinologie, Ed. MASSON, 405-451, 1963.
- 75 - LIEVRE, J. A., CHIGOT, P. L., BLOCH-MICHEL, H., CAMUS, J. P. et
Madame LIEVRE J. A.
L'hyperparathyroïdisme primitif, étude de 34 cas.
Presse Méd., Travaux Originaux, 71 : n° 47, 2233-2236, nov. 1963
- 76 - LIEVRE, J. A., Gilbert DREYFUS, SEBAOUN, J., CAMUS, J. P., DELZANT, G.
et BEDOISEAU, M. (avec la collaboration de GARNIER, H. pour la
partie chirurgicale et MILHAUD, G. et BOURICHON, J., pour l'épreuve
au calcium radio-actif.
Hyperparathyroïdisme primitif lié à la présence de deux adénomes
parathyroïdiens, épreuve au calcium radio-actif paradoxale.
Sem. Hop. PARIS, 41 : 2840-2844, Nov. 1965
- 77 - LIEVRE, J. A., CAMUS, J. P., et BOURICHON, J.
Etude avec le calcium radio-actif (Ca 45) dans l'hyperparathyroïdisme.
Rev. Rhum., 32 : 91-95, 1965

- 78 - LIEVRE, J. A.
Hyperparathyroïdisme.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale (PARIS), 1012 C¹⁰, pp 1-12, 1966
- 79 - LIEVRE, J. A., CAMUS, J. P., BRIFFOD, Ph.
Le métabolisme phosphocalcique dans l'hyperparathyroïdisme.
Presse Med., 75 : n° 1, 5-10, 7 janv. 1967.
- 80 - LINDEN, O.
Case of osteitis fibrosa generalisata with well-marked tendency to spontaneous cure.
Acta Radiol., 15 : 202, 1934
- 81 - MANDL, F.
Thérapeutischen Versuch bei einem Falle von Ostitis Fibrosa Generalisata mittels Exstirpation eines Epithelkörperchentumors.
Centralbl. f. Chir., 53 : 260, 1926
- 82 - MANDL, F.
Der Kalkstoffwechsel und seine Beziehungen zur Chirurgie der Epithelkörperchen.
Beitr. z. Klin. Chir., 162 : 643, 1935
- 83 - MARESC, 1928, quoted by COMPERE, E. L.
Role of parathyroïd glands in diseases associated with demineralization of human skeleton.
J. BONE Joint Surg., 15 : 142-150, 1933
- 84 - MARTIN, M. M., BARR, A. B. and HOWE, J. S.
Coexisting hyperparathyroïdism and PAGET's disease.
Arch. of Int. Med., 114 : 482-486, Oct. 1964
- 85 - MAURICE, P. F., LYNCH, T. N., BASTOMSKY, C. H., DULL, T. A., AVIOLI, L. V., HENNEMAN, P. H.
Metabolism evidence for suspension of PAGET's disease of bone by aspirin.
Trans. Ass. Amer. Physicians, 75 : 208-219, 1962
- 86 - MEYER-BORSTEL, H.
Über die Stellung der Recklinghausenchchen zur Pagetshen Knochenerkrankung.
Fortschr. a. d. Geb. d. Roentgenstrahlen, 42 : 493, 1930
- 87 - MICHAELIS, L.
Ostitis Deformans (PAGET) und Ostitis Fibrosa (VON RECKLINGHAUSEN).
Ergbn. d. Chir. u. Orthopädie, 26 : 381, 1933

- 89 - MILHAUD, G., AUBERT, J. P.
Exploration du métabolisme calcique chez l'homme à l'aide du Ca 45.
Path. Biol., n° 5 - 6 : 405-412, 1958
- 90 - MILHAUD, G., AUBERT, J. P.
Etude du métabolisme du calcium chez l'homme à l'aide du Ca 45.
L'hypercalciurie et la lithiase rénale oxalique.
Rev. Med. PARIS, 3 : 697-706, 1962
- 91 - MOELIG, R. C. and MURPHY, J. M.
PAGET's disease.
Endocr., 19 : 515, Sept. 1935
- 92 - OLLAYOS, R. W., WINKLER, A. W.
Urinary excretion and serum concentration of inorganic phosphate
in man.
J. Clin. Invest., 22 : 147-154, 1943
- 93 - OSTROW, J. D., BLANSHARD, G., GRAY, S. J.
Peptic ulcer in primary hyperparathyroidism.
Amer. J. Med., 29 : 769, 1960
- 94 - PAGE, F.
Diagnostic problems. n° 14. A case of malignant melanoma steatorrhea, PAGET's disease and hyperparathyroidism.
Arch. of Middlesex Hosp. LONDON, 4 : 215-218, 1954
- 95 - PINELLI, L.
Descrizione d'un caso presentante processi di osteodistrofia deformante del cranio e della colonna vertebrale e contemporane alter alterazioni di osteite fibrosa cistica degli arti.
Annali di Radio. e Fisica Med., 8 : 270, 1934
- 96 - PLATTNER, H. C., SCHERRER, R., HAUSSER, E., ROSNER, P.
Hyperparathyroidisme primaire. Aspects radiologiques et histologiques atypiques simulant une maladie de PAGET.
Journ. d'Urol., 69 : 576-583, 1963
- 97 - PLOUGH, I. C. et KYLE, L. H.
Pseudofractures with hypercalcaemia. Osteomalacia of hyperparathyroidism.
J. Clin. Endocr. Metab., 15 : 870, 1955
- 98 - POILLEUX, F., et SLUCZEWSKI, A.
Contribution à l'étude de la maladie de PAGET par le bilan humoral métabolique et hormonal.
Sem. Hop. PARIS, 25 : 19, 805-815, 1949

- 99 - POTCHEN, E. J., et coll.
Annals of surgery, 162 : n° 3, 492-504, Sept. 1965
- 100 - PRONOVE, P. and BARTTER, F. C.
Diagnostic of hyperparathyroidism.
Metabolism, 10 : 349-363, 1961
- 101 - PUGH, D. G.
Diagnostic roentgenology
GOLDEN, R., Editor. Tho. NELSON and SONS, NEW-YORK, 1950
- 102 - PUGH, D. G.
Subperiosteal resorption of bone.
Am. J. Roentgenol. and Rad. Therapy, 66 : 577-586, 1951
- 103 - RAMBERT, P.
Hyperparathyroidie.
Revue du Praticien, 5 : n° 17, 1749-1755, 1955
- 104 - RANDALL, R. V., KEATING, F. R., Jr.
Serendipity in the diagnostic of primary hyperparathyroidism.
Amer. J. Med. Sci., 236 : 575, 1958
- 105 - RECKLINGHAUSEN, F. Von.
Die Fibröse oder deformierende Ostitis, die Osteomalacie und die osteoplastische Karcinose in ihren gegenseitigen Beziehungen.
Festschrift der Assistenten VIRCHOW, 1891
- 106 - REIFENSTEIN, E. C. and ALBRIGHT, F.
PAGET's disease : its pathologic physiology and importance of this in complications arising from fracture and immobilization.
New Eng. J. Med., 231 : 343-355, 1944 ; correction 231 : 525, 1944
- 107 - RICHMONS, J. B., KRAVITZ, H., SEGAR, W., WAISMAN, H. A.
Renal clearance of endogenous phosphate in infants and children.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 77 : 83-87, 1951
- 108 - RIDDICK, F. A., et REISS, E.
Hyperparathyroidism : analysis of recent experiences, clinical spectrum and diagnostic tests.
Ann. of Int. Med., 56 : 183-197, 1962
- 109 - ROCKNEY, R. E., KLEEMAN, C. R., MAXWELL, M. H.
hyperparathyroidism in patient with PAGET's disease and carcinoma of breast.
Ann. Int. Med., 104 : 797-801, 1959

- 110 - ROSEN, H.
PAGET's disease complicated by hyperparathyroidism.
Bull. Hosp. Joint. Dis., 11 : 113-127, 1950
- 111 - RUBENS - DUVAL, A., VILLIAUMEY, J., et SEGRESTA, J. M.
Une ostéose parathyroïdienne de symptomatologie osseuse et biologique atypique avec localisations viscérales prédominantes.
Sem. Hop. PARIS, 36 : 824-833, 1960
- 112 - SAINT GOAR, W.
Gastrointestinal symptoms as a clue to the diagnosis of primary hyperparathyroidism : a review of 45 cases.
Am. Int. Med., 46 : 102, 1957
- 113 - SAINTON, P. et MOLLOT, J. L.
Les lésions osseuses et parathyroïdiennes dans la maladie de RECKLINGHAUSEN.
Ann. d'Anat. Path., 8 : 70, 1931
- 114 - SHAAF, M. and KYLE, L. H.
Measurement of per cent renal phosphorus reabsorption in the diagnosis of hyperparathyroidism.
The Amer. J. Of. Med. Sci., 228 n° 3 : 262-268, Sept. 1954
- 115 - SCHMORL, G.
Über Osteitis Deformans PAGET.
Arch. F. Path. Anat., VIRCHOWS, 283 : 694, 1932
- 116 - SMITH, R. W., FYLER, W. R. and MELLINGER, R. C.
Amer. Int. Med., 52 : 773, 1960
- 117 - SNAPPER, I.
Medical clinic on bone diseases.
Interscience Publishers, NEW-YORK City, 1943
- 118 - SNAPPER, I.
Rare manifestations of metabolic bone disease.
Charles C. THOMAS, SPRINGFIELD, 3 : 82, 1952
- 119 - SNAPPER, I.
Bone disease in medical practice.
GRUNE et STRATTON, NEW-YORK, p. 72, 1952
- 120 - SOMMERS, S. C., and YOUNG, T. L.
Oxyphil parathyroid adenoma.
Am. J. Path., 28 : 673-689, 1952

- 121 - STEINBACH, H. L., GORDON, G. S., FISENBERG, E., CRANE, J. T., SILVERMAN, S. and GOLDMAN, L.
Primary hyperparathyroidism : a correlation of roentgen clinical and pathological fractures.
Am. J. Roentg., 86 : 329-343, 1961
- 122 - STENHOLM, TURE.
Pathologisch - anatomische Studien über die Osteodystrophia Fibrosa
UPSALA, ALQUIST, & WILKSELLS, 1924
- 123 - STROCK, M. S.
Unpublished data, personal communications to ALBRIGHT and coll.
J. A. M. A. vol. 102, n° 16 : 1276-1287 ; April 1934
- 124 - TEMPLETON, A. W., JACONETTE, J. R. and ORMOND, R. S.
Localized osteosclerosis in hyperparathyroidism.
Radiology, 76 : 955-958, 1962
- 125 - WEINMAN, J. P., and SICHER, H.
Bone and bones : fundamentals of bone biology.
C. V. MOSBY Co SAINT-LOUIS, p. 223, 1947
- 126 - WILLICH, T.
Spontane Ausheilungsvorgänge bei Generalisierter Osteodystrophia Fibrosa.
Beitr. z. Klin. Chir., 146 : 103, 1929
- 127 - WOODARD, H. Q.
Long term studies of the blood chemistry in PAGET's disease of bone.
Cancer, 12 : 1226-1237, 1959
- 128 - ZIMMERMAN, C. P.
Hyperparathyroidism simulating PAGET's disease.
Med. J. Am., 2 : 455-457, 1957

Vu, le Président
du Jury de Thèse
Professeur S. DE SEZE

Vu, le Doyen
Pour le Doyen,
l'Assesseur :
D. BARGETON

Vu et
Pernis d'imprimer, .
Le Recteur :
J. ROCHE

